

# エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発 と生物活性化合物合成への応用

著者	上杉 惇一郎
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16940号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00120602">http://hdl.handle.net/10097/00120602</a>

博 士 論 文

エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発と  
生物活性化合物合成への応用

東北大学大学院薬学研究科

分子薬科学専攻

上杉 惇一郎

本学位論文は、下記の原著論文を基に作成され、東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

#### 原著論文リスト

1. Eu(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Highly Regioselective Nucleophilic Ring Opening of 2,3-Epoxy Alcohols: An Efficient Entry to 3-Substituted 1,2-Diol Derivatives

Shun-ichiro Uesugi, Tsubasa Watanabe, Takamichi Imaizumi, Masatoshi Shibuya, Naoki Kanoh, Yoshiharu Iwabuchi

*Organic Letters*, **2014**, 16, 4408-4411.

2. Total Synthesis and Biological Evaluation of Irciniastatin A (a.k.a. Psymberin) and Irciniastatin B

Shun-ichiro Uesugi, Tsubasa Watanabe, Takamichi Imaizumi, Yu Ota, Keisuke Yoshida, Haruna Ebisu, Takumi Chinen,

Yoko Nagumo, Masatoshi Shibuya, Naoki Kanoh, Takeo Usui, Yoshiharu Iwabuchi

*The Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 80, 12333-12350.

本論文において用語及び試薬は下記のような略記号を用いて表記した.

Ac	acetyl
aq.	aqueous
AZADO	2-azaadamantane N-oxyl
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
br	broad (spectral)
BRSM	based upon recovered starting material
Bu	butyl
Bz	benzoyl
°C	degree Celsius
cat.	catalytic amount or catalyzed
Cbz	benzyloxycarbonyl
COSY	correlated spectroscopy
CSA	campher-10-sulfonic acid
d	doublet
d	day(s)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
de	diastereomeric excess
DET	diethyl tartrate
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	diisopropylethylamine
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
ee	enantiomeric excess
eq.	equivalent

ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
GI <sub>50</sub>	the concentration that inhibits growth by 50%
h	hour(s)
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
Hz	hertz
IC <sub>50</sub>	median (50%) inhibitory concentration
<i>i</i> -	iso-
IR	infrared spectroscopy
<i>J</i>	coupling constant
JNK	c-Jun <i>N</i> -terminal kinase
LHMDS	lithium <i>bis</i> (trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
lit.	literature
M	molar
m	multiplet
<i>m</i> -	meta-
MAP	mitogen-activated protein
<i>m</i> CPBA	3-chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MHz	mega hertz
min	minute(s)
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
Ms	methanesulfonyl
MS	mass spectrometry
MS	molecular sieves
<i>m/z</i>	mass to charge ratio
<i>n</i> -	normal-
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine
NMO	<i>N</i> -methyl morpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect

NR	no reaction
<i>o</i> -	ortho-
Ox.	oxidation
<i>p</i> -	para-
Piv	pivaloyl
Ph	phenyl
pH	power of hydrogen
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
py	pyridine
quant.	quantitative yield
rt	room temperature
SAPK	stress-activated protein kinase
sat.	saturated
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
SM	starting material
<i>t</i> -	tertiary-
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBA	tetrabutylammonium
TBHP	<i>t</i> -butylhydroperoxide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy
Teoc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TLC	thin layer chromatography
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
v/v	volume/volume
w/w	weight/weight

## 目次

総論.....	1
各論	
第一章 抗腫瘍活性天然物 (-)-Irciniastatin B の全合成と生物活性評価	
第一節 Irciniastatin A から B への直接変換の検討.....	19
第二節 (-)-Irciniastatin B の全合成.....	22
第三節 合成した (-)-Irciniastatin B を用いた生物学的研究.....	31
第二章 エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発	
第一節 反応基質とヘテロ原子求核剤に関する一般性の検証.....	34
第二節 タングステン触媒を用いる山本条件との比較検討.....	44
第三節 炭素求核剤に関する検討.....	45
第三章 位置選択的開環反応を鍵とする生物活性化合物の合成研究	
第一節 3-ヒドロキシピロリジン骨格の簡便構築と応用.....	49
第二節 新規抗血小板薬 ticagrelor の形式合成.....	56
第四章 N-保護 2,3-アジリジノアルコールの位置選択的開環反応の開発.....	58
結論.....	62
Experimental Section.....	64
引用文献.....	121
謝辞.....	125

新薬の創製研究において、有機合成化学が果たす役割は大きい。それは、新薬の候補となる低分子化合物の網羅的合成および構造変化を可能とするのは有機合成化学の技術のみであるという事実に基づいている。低分子創薬研究は、スクリーニングにより同定されたリード化合物の分子構造を基軸とする、有機化学的手法を用いた化学修飾により、より良い特性（生物活性、物性、安全性など）を有する化合物の獲得を目指すことから始まる。新薬開発のスピードアップには、創薬研究の初期段階をいかに迅速に遂行するかが重要であり、有機合成化学の更なる発展の必要性を確かなものとしている。

一方で近年、創薬研究における  $sp^3$  炭素の重要性が指摘されている。それは、 $sp^3$  炭素を多く有する化合物ほど新薬となる可能性は向上し、平面性の高い化合物は臨床試験を通過しにくいという統計結果に基づくものである。2009年に Wyeth 社（現 Pfizer 社）の Lovering らは、 $sp^3$  炭素数の割合を  $F(sp^3)$  と定義し（ $F(sp^3) = \text{sp}^3 \text{ 炭素数} / \text{全炭素数}$ ）、臨床試験の段階が進むにつれ  $F(sp^3)$  の値が増加していることを報告した (Figure 0-1)<sup>1</sup>。

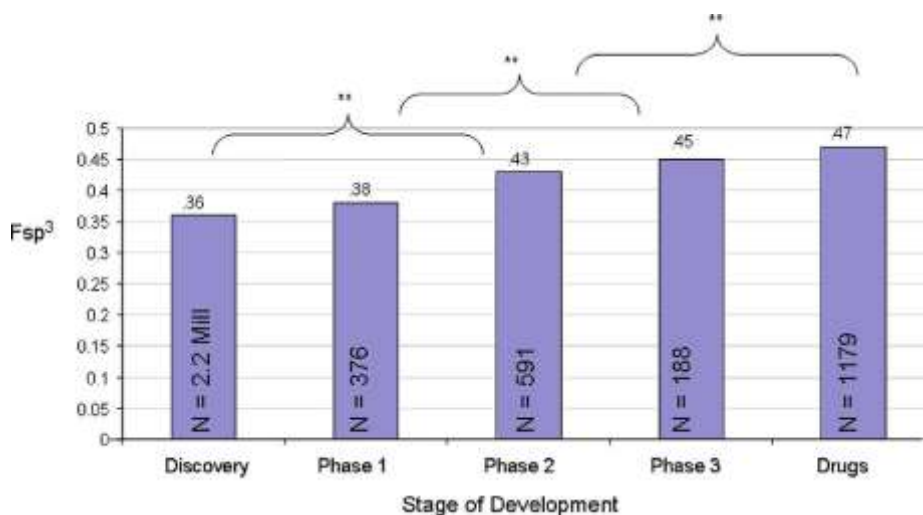


Figure 0-1. 臨床試験の段階と  $F(sp^3)$  との相関

この結果に対し、以下に示す2つの要因の関与が示唆されている。1つ目は、化合物が有するケミカルスペースの差である。 $sp^3$  炭素を多く含み三次元的に広がりのある骨格は受容体との相補性が高く、優れた薬理活性と選択性を与える可能性が高い。2つ目は、化合物が有する物性の差である。同研究グループにより、 $F(sp^3)$  の値が下がるにつれて融点が上がリ、溶解性が低下するという解析結果が示されている<sup>1</sup>。以上の要因を鑑み、実際に  $F(sp^3)$  を重要な指標として構造活性相関研究を行い、優れたリード化合物の創製に成功した例も報告されている<sup>2</sup>。



このような観点から、新薬のリード化合物を効率的に合成するためには、複数の  $sp^3$  炭素を含む骨格の立体制御下での構築法の充実が必要であると言える。実際に、比較的構築の容易である  $sp^2$  炭素を多く含む平面的な化合物よりも、構築技術が未熟であった  $sp^3$  炭素をより多く含む化合物を基軸とした創薬化学研究は立ち遅れているのが現状である。特に、生物活性天然物や医薬品には「連続した炭素-ヘテロ原子結合」を含むものが数多く存在するため、その構築法の開発は創薬研究の中心的課題と位置付けられる (Figure 0-2)<sup>3</sup>。

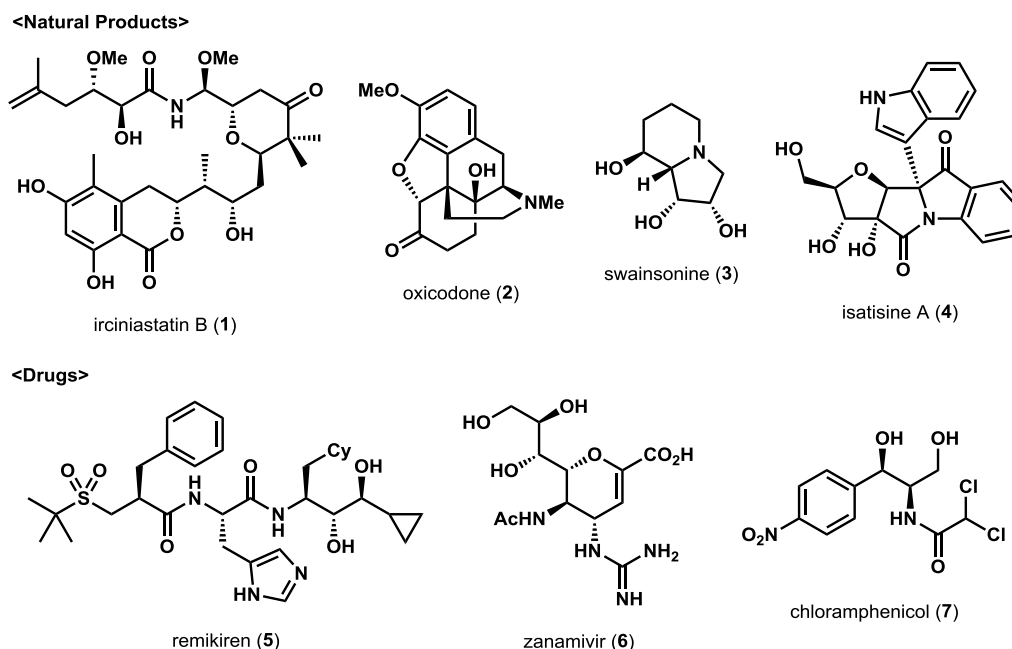


Figure 0-2. 連続した炭素-ヘテロ原子結合を有する天然物および医薬品の構造

著者は、有機合成化学の立場から創薬研究の更なる発展に貢献するべく、「複雑な三次元構造を有する生物活性天然物の全合成研究」および「連続した炭素-ヘテロ原子結合の構築法の開発」に焦点を当て研究を行ってきた。その結果、強力な抗腫瘍活性を有するポリケチド天然物 (-)-irciniastatin B (**1**) の全合成を達成し、合成品を用いた生物学的研究を可能とし (筑波大学大学院生命環境科学研究科 臼井健郎 准教授との共同研究)、その活性発現機構の解明に貢献した。更に本天然物合成研究の途上でその有用性の一端が示された、Eu(OTf)<sub>3</sub>/DTBMP 触媒系を用いる 2,3-エポキシアルコール単位的位置選択的開環反応について詳細に検討を行い、基質や求核剤に対する幅広い一般性を有する新規触媒条件として確立することに成功した。本博士論文は、これらの検討により得られた学術的成果をまとめたものであり、以下に概要を論述する。

## 1. 抗腫瘍活性天然物 (-)-Irciniastatin B の全合成と生物活性評価

Irciniastatin A (**8**) 及び B (**1**) は、2004 年にアリゾナ州立大学の Pettit らによって、インド洋に生息する海綿 *Ircinia ramosa* 中の抗腫瘍活性成分として見出されたポリケチド天然有機化合物である<sup>4</sup>。本化合物は、中央の 3,3-ジメチル-4-オキシテトラヒドロピラン環部が *N*-アシルヘミアミナール  $\alpha$  位に連結している点で、1953 年に *Paederus fuscipes* が産生する毒素として単離された pederin (**9**)<sup>5</sup>や、1988 年に海綿 *Mycale* sp. から単離された

mycalamide A (**10**)<sup>6</sup>等に類似している。一方, pederin family に共通して見られる A 環部 (テトラヒドロピラン環) を持たない点や, 他の pederin family には見られないジヒドロイソクマリン環を有する点が特徴として挙げられる (Figure 0-3). また, irciniastatin A (**8**) では 9 つ, irciniastatin B (**1**) では 8 つの不斉炭素原子が存在し, 単離当時は絶対配置はおろか, C4, C5, C15, C16, C17 位に関する立体化学は相対配置すら不明のまま報告されていた。

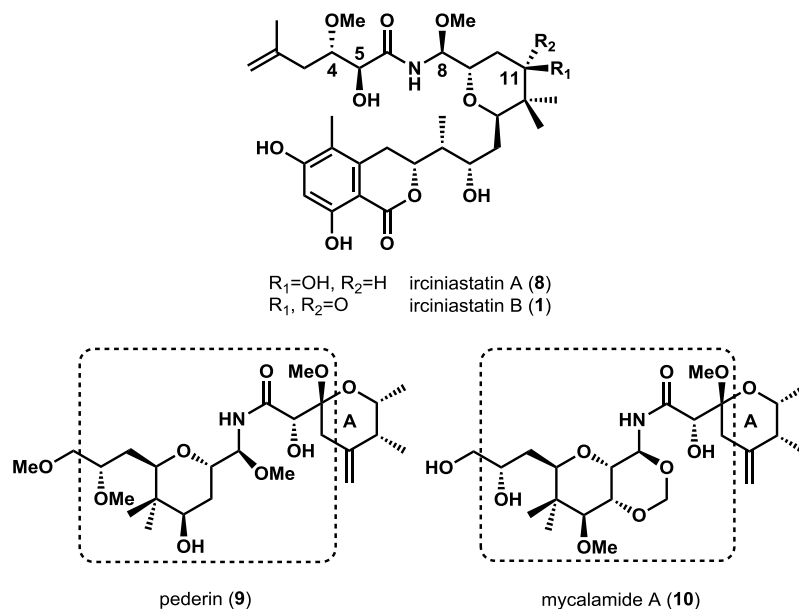


Figure 0-3. Irciniastatin および pederin family に属する天然物の構造

単離報告と併せて, irciniastatin 類はハツカネズミ P388 白血病細胞や 6 つのヒト癌細胞を数 nM あるいはサブ nM オーダーでその増殖を阻害する強力な細胞毒性を有することが報告された。加えて, C11 位の酸化段階の違いにより, irciniastatin A と B は顕著な活性差を発現するという興味深い知見も報告された。Irciniastatin A はヒト肺癌細胞である NCI-H460 に対して irciniastatin B の 10 倍以上の阻害活性を示し, また irciniastatin B ではヒト膀胱癌細胞 (BXPC-3), 乳ガン細胞 (MCF-7) などに対して irciniastatin A の 10 倍以上の成長阻害活性を示すというものである。このことから, irciniastatin 類は抗腫瘍剤リード化合物として期待されている (Table 0-1)。

human cancer cell line		irciniastatin A	irciniastatin B
pancreas	BXPC-3	0.0038	0.00073
breast	MCF-7	0.0032	0.00050
CNS	SF268	0.0034	0.00066
lung	NCI-H460	<0.0001	0.0012
colon	KM20L2	0.0027	0.0021
prostate	DU-145	0.0024	0.0016
leukemia <sup>a</sup>	P388	0.00413	0.006
normal endothelial	HUVEC <sup>b</sup>	<0.0005	ND

<sup>a</sup> Murine. <sup>b</sup> BD-Biosciences Clontech.

Table 0-1. Irciniastatin の抗腫瘍活性評価試験 (GI<sub>50</sub>, µg/mL)<sup>4</sup>

Irciniastatin 類の発見と年を同じくして、Crews らはパプアニューギニアに生息する海綿 *Psammocinia* sp. の抽出物から強力な細胞毒性を有する psymberin (**8'**) を単離した<sup>7</sup>。Crews らはその詳細な NMR スペクトル解析により、C4 位を除く全ての絶対配置を決定し、それぞれ 5*S*, 8*S*, 9*S*, 11*R*, 13*R*, 15*R*, 17*R* と報告した。興味深いことに、irciniastatin A と psymberin はその高い構造相関性を有する一方で、報告された C8 位の立体化学が irciniastatin A では 8*R*, psymberin では 8*S* と異なることが挙げられており、両者は異なる化合物として関心を集めていた。Psymberin もヒト結腸癌細胞 (HCT-116) に対して nM オーダーで活性を示す一方、ヒト白血病細胞 (CCRF-CEM) に対しては  $\mu$ M オーダーでしか活性を示さないという、従来には見られない興味深い特徴が報告されていた。

翌年の 2005 年には De Brabander らによって初の不斉全合成が達成され、Crews らによって提唱された psymberin の立体化学が正しく、且つ irciniastatin A と psymberin は同一化合物であることが明らかとされた<sup>8</sup>。以上の背景から、本論文では irciniastatin A (**8**) と psymberin (**8'**) を総じて (+)-irciniastatin A [(+)-**8**] と記述する。また irciniastatin A に関しては、その後 6 例の全合成<sup>9</sup>と 2 例の形式合成<sup>10</sup>が報告されている。

当研究室においても 2010 年に (+)-irciniastatin A の全合成が達成され<sup>11</sup>、さらに合成化合物を用いた筑波大学・臼井研究室との共同研究により、以下に示す新たな生物学的知見が明らかとされた<sup>12</sup>。

- ・他の pederin family と同様に、タンパク質合成阻害作用を有する。

Irciniastatin A がタンパク質合成に必須な物質であるメチオニンの取り込みを阻害した。また、他のタンパク質合成阻害活性化合物と同様に細胞周期進行を G1 期選択的に停止させた。

- ・ミトコンドリアからの活性酸素 (ROS) の遊離を促進することでアポトーシスを誘導する。

Bcl-X<sub>L</sub> (アポトーシス抑制性 Bcl2 タンパク) を過剰発現させた細胞及び NAC (ROS scavenger) 存在下の細胞で MAP キナーゼのリン酸化がほとんど見られなかった。

ところで、Irciniastatin 類の構造活性相関研究の結果として、2009 年に Huang らにより C11 位の酸素官能基を除いた C11-deoxypsymbberin (**11**) が (+)-Irciniastatin A より数倍強い活性を有することが明らかにされている<sup>13</sup>。この結果から、C11 位の官能基は活性発現に重要な役割を担っていると推察できる。(Figure 0-4)

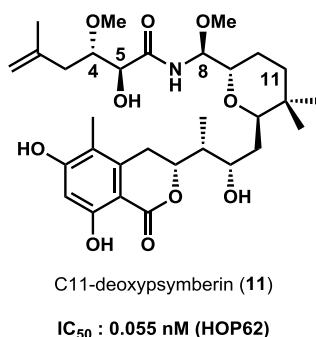
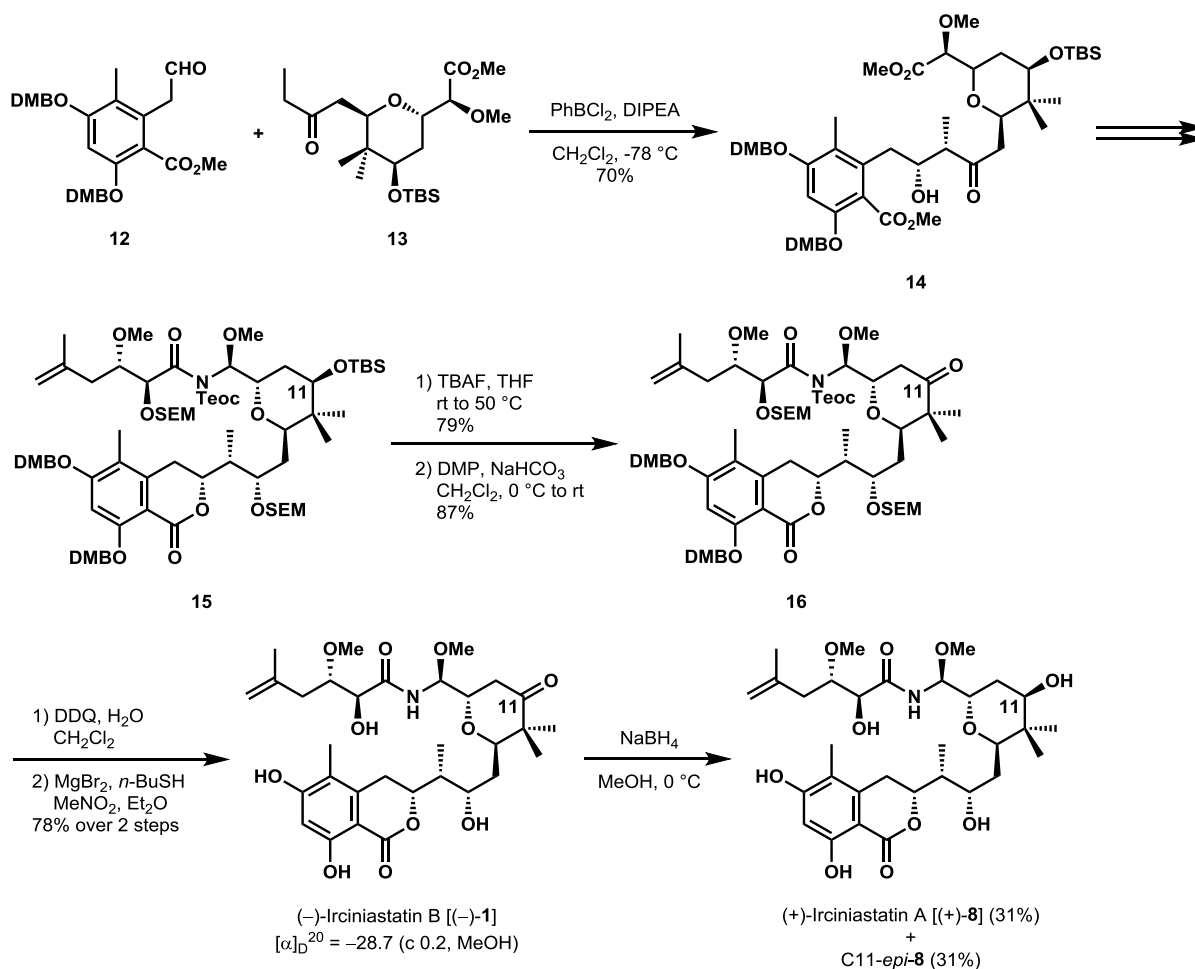


Figure 0-4. C11-Deoxypsymbberin (**11**) の構造と抗腫瘍活性

本博士論文研究の途上で、Smith らにより (-)-irciniastatin B (**1**) の初の全合成が報告された<sup>14</sup>。彼らは全合成を達成したのち、合成した (-)-irciniastatin B (**1**) を水素化ホウ素ナトリウムによる還元条件により C11 位ケ

トンの還元を行い、(+)-irciniastatin A (**8**) および C11-*epi*-irciniastatin A (C11-*epi*-**8**) を得ることで絶対構造の確認を行った (Scheme 0-1).



Scheme 0-1. Smith による (-)-irciniastatin B (**1**) の初の全合成

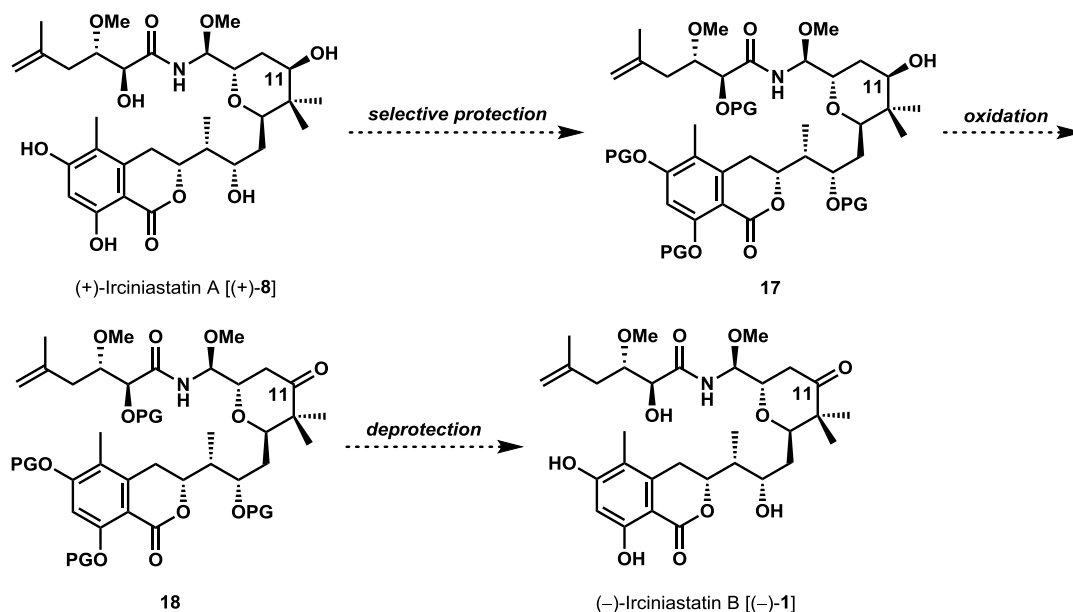
著者は (-)-irciniastatin B (**1**) が腫瘍細胞の種類により (+)-irciniastatin A (**8**) よりも強い活性を有するのみならず、先に示した C11 位の官能基が抗腫瘍活性に重要という知見から、本化合物群の活性発現機構に興味を抱いた。また本研究開始当初、irciniastatin B の絶対構造はその類縁体である irciniastatin A から類推されるものの、未だ全合成が達成されていなかったためにその確実な証拠は無かった。以上 2 つの背景を踏まえ、本化合物の初の全合成を目指して研究に着手した。本研究によって得られる知見は、C11 位の官能基変換を軸とした構造活性相関研究への応用に際し、有益な情報を与えるものと期待した。

筆者は以下 (1) (2) に示す 2 つの合成経路を立案し、(-)-irciniastatin B (**1**) の全合成に向けた検討を行った。

#### (1) Irciniastatin A から B への直接変換の検討

1 つ目の戦略は、当研究室の渡辺により確立された (+)-irciniastatin A (**8**) の合成法を活かしたものである。すなわち、(+)-irciniastatin A における C11 位以外の水酸基に対する選択的保護を行い、C11 位水酸基の酸化、続く他の水酸基の脱保護により (-)-irciniastatin B (**1**) の全合成を達成するという戦略である。Irciniastatin A の C11 位水酸基はネオペンチル位に存在するため、他の水酸基に比べ立体的に込み合っていると考えられた。

立体的環境の違いを活かした選択的保護を鍵とする全合成に向けた検討の詳細について、各論第一章第一節で述べる (Scheme 0-2).

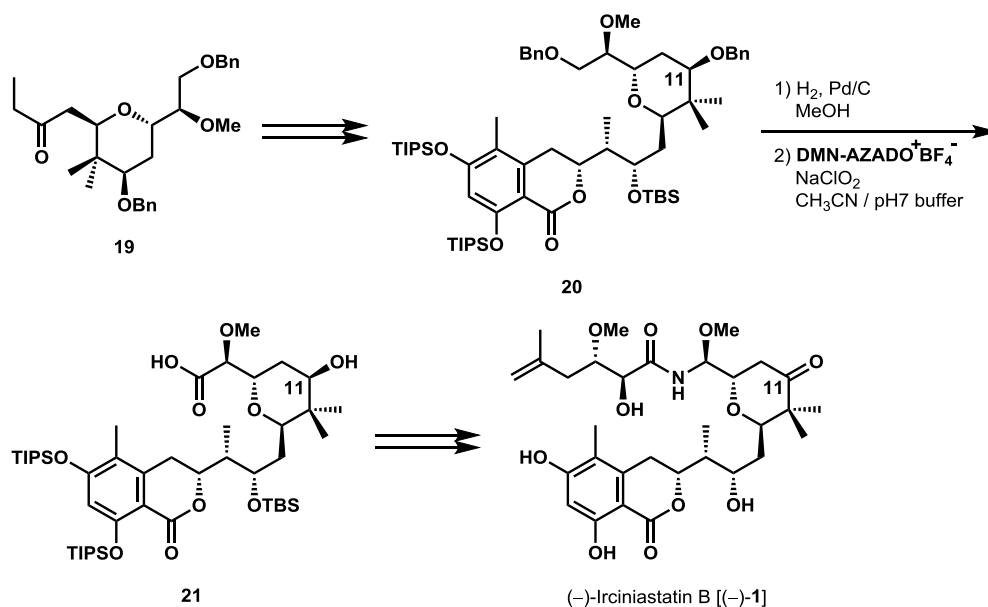


Scheme 0-2. Irciniastatin A から B への直接変換法の開発に向けた戦略

## (2) C11 位水酸基の選択的脱保護を志向した合成検討

当研究室の渡辺は (+)-irciniastatin A (**8**) の全合成<sup>11</sup>において、最終工程であるシリル系保護基の脱保護には、温和なフッ素化剤である TASF を用いる条件が最適であることを報告していた。そこで、著者も C11 位以外の水酸基に対しシリル系保護基を用いて合成を進めた。保護基の直交性、並びに *N*-アシルヘミアミナル部位が酸性条件下不安定であるという理由から、C11 位水酸基の保護基としてベンゾイル基およびベンジル基を選択した。

C11 位水酸基をベンゾイル基で保護した場合は、合成終盤での脱保護が円滑に進行せず、エピメリ化等の副反応が進行したため、本天然物の合成には不適な保護基であると結論付けた。一方ベンジル基を用いた場合は、一般的な水素添加条件にて、他の官能基を損なわずに脱保護が円滑に進行することを見出した。その後、当研究室で開発された DMN-AZADO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>を触媒として用いた 1 級水酸基選択的なカルボン酸へのワンポット酸化、および AZADO を用いた C11 位の酸化を鍵として (-)-irciniastatin B (**1**) の全合成を達成した (Scheme 0-3)。全合成の詳細については各論第一章第二節で述べる。



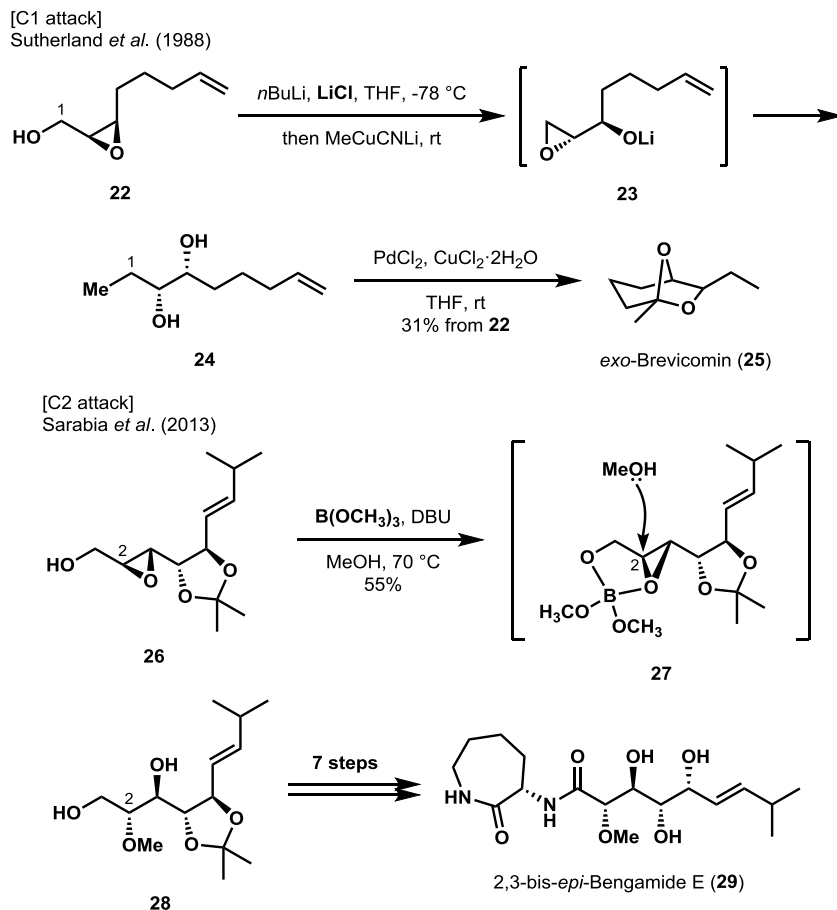
Scheme 0-3. (-)-irciniastatin B (1) の全合成

また、合成した irciniastatin B を用いた筑波大学・臼井研究室との共同研究により、抗腫瘍活性発現機構の解明に関する重要な知見を得た。詳細は各論第一章第三節で述べる。

## 2. エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発

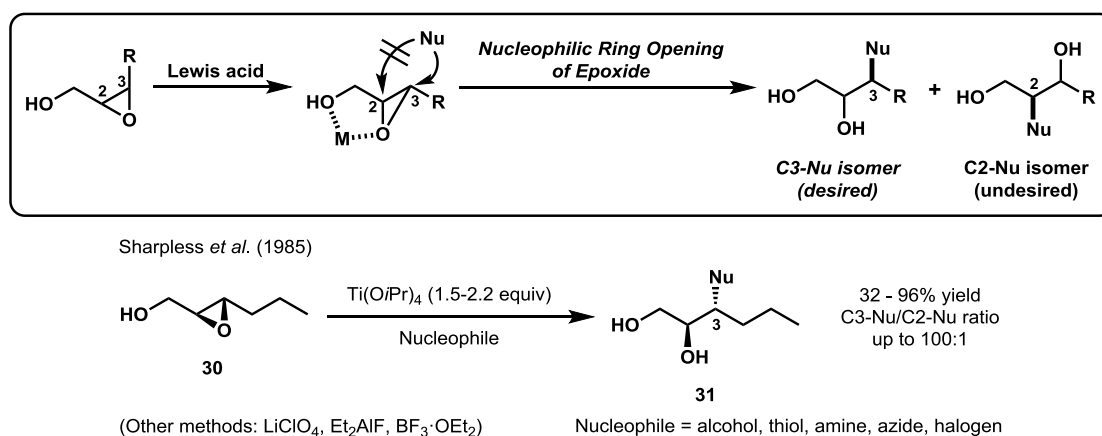
2,3-エポキシアルコール（グリシドール）は、連続した炭素-酸素原子結合を含む分子を構築するために極めて有用な構造単位である。また、その簡便な不斉合成法も活発に研究されており、Sharpless 不斉エポキシ化反応の開発<sup>15</sup>を皮切りに、これまで多くの手法が開発・活用されてきている<sup>16</sup>。よって、2,3-エポキシアルコール単位を基質とした分子変換反応の開発も、本単位の有用性を拡張するための重要な研究課題であると言える<sup>17</sup>。

2,3-エポキシアルコール単位に対する求核剤の付加反応において反応点は3つ存在し、それぞれの位置に対し選択的に反応させる手法が見出されている (Scheme 0-4)。C1 位への付加は Payne 転位条件<sup>18</sup>，すなわち塩基性条件下に 2,3-エポキシアルコールを 1,2-エポキシ-3-オールへと転位させた後、立体的に有利な C1 位への付加を起こす手法が知られている。C2 位への付加は宮下らにより報告された条件，すなわちルイス酸として  $B(OCH_3)_3$  を用いることで基質とルイス酸との二座配位 (27) を形成させ、C2 位への選択的求核付加反応を引き起こす条件<sup>19</sup>が知られている。



Scheme 0-4. C1 位および C2 位選択的付加反応と応用

C3 位選択的な付加反応の実現にあたり、重要な概念となるのは「ルイス酸と、水酸基およびエポキシドの酸素原子との二座配位」である (Scheme 0-5)。本概念を実用化した反応条件は、1985 年に Sharpless らにより初めて報告された<sup>20</sup>。すなわち Sharpless らは、ルイス酸として 1.5~2.2 当量の  $Ti(OiPr)_4$  を用いると 2,3-エポキシアルコール基質の C3 位選択的な求核開環反応が進行し、多様な求核剤（アルコール、チオール、アミン、アジド、ハロゲン）が導入可能であることを見出した。本報告を皮切りに、これまで数種のルイス酸を用いた同様の反応が報告されている<sup>21</sup>。



Scheme 0-5. 2,3-エポキシアルコール単位に対する C3 位選択的付加反応

これら従来法の有用性は高いと考えられるものの、基質に対し等モル量以上のルイス酸の添加を必要とするため、適用可能な基質や求核剤が限定されてしまうという課題を残していた。実際に、先に示した手法を用いた場合に所望の反応が進行しなかった例も報告されている<sup>20</sup>。さらに、当研究室で行われた (+)-irciniastatin A (**8**) の全合成研究<sup>11</sup>においても、従来法の適用限界が確認されていた。

当研究室の今泉は (+)-irciniastatin A (**8**) の C1-C6 位に相当する鎖状側鎖フラグメントの立体選択的合成の途上において、文献既知の 2,3-エポキシアルコール **32** に対する、メタノール溶媒条件下での位置選択的開環反応による C3 位へのメトキシ基の導入を計画し、検討を行った (Table 0-2)。ところが、前述した条件を適用させた場合には、収率と位置選択性に関して満足のいく結果を与えなかった (entries 1-3)。そこで、収率と位置選択性の改善を目的にルイス酸についての検討が行われ、ランタノイド塩の一種である Yb(OTf)<sub>3</sub> を 2 当量用いた際に、収率と位置選択性が大幅に向上することが見出された (entry 4)。

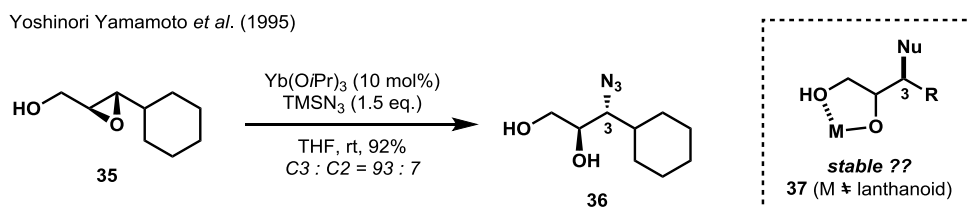
本結果を踏まえ、渡辺により条件の触媒化に関する検討が行われた。その際、Yb(OTf)<sub>3</sub> の当量を触媒量まで減じると、原料は消失するものの位置選択性が大幅に低下してしまうという結果が得られた (entry 5)。この現象は、本条件下において系内で微量に発生していると想定されるトリフルオロメタンスルホン酸による、二座配位を介さないエポキシド酸素の望まない活性化に起因していると考えられ、系内でトリフルオロメタンスルホン酸を捕捉する目的で塩基添加剤の検討が行われた。その結果、求核性の低い塩基である DTBMP (2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine) の添加が効果的であることが見出され、位置選択性の改善が見られた (entry 8)。ルイス酸に関する詳細な検討の結果、20 mol% の Eu(OTf)<sub>3</sub> と同モル量の DTBMP を用いる条件が最適であると結論付けられた (entry 11)。

entry	Lewis acid (equiv)	base (equiv)	temp	time	yield	selectivity C3 / C2	
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	—	0 °C	6 h	65%	1:1	
2	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> (1.5)	—	reflux	5 days	54%	3:1	
3	LiClO <sub>4</sub> (10 M)	—	reflux	3 days	10%	6:1	
4	Yb(OTf) <sub>3</sub> (2.0)	—	rt	3 h	83%	>20:1	
5	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.1)	—	rt	18 h	78%	1:1	
6	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	Et <sub>3</sub> N (0.2)	reflux	24 h	20%	—	
7	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	pyridine (0.2)	reflux	24 h	21%	—	
8	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.3)	DTBMP (1.2)	reflux	18 h	82%	8.3:1	
9	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	DTBMP (0.8)	reflux	10 h	87%	4:1	
10	La(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	DTBMP (0.8)	reflux	10 h	90%	17:1	
11	Eu(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	DTBMP (0.2)	reflux	4.5 h	86%	18:1	

Table 0-2. 2,3-エポキシアルコール **24** を用いた位置選択的開環反応の条件検討



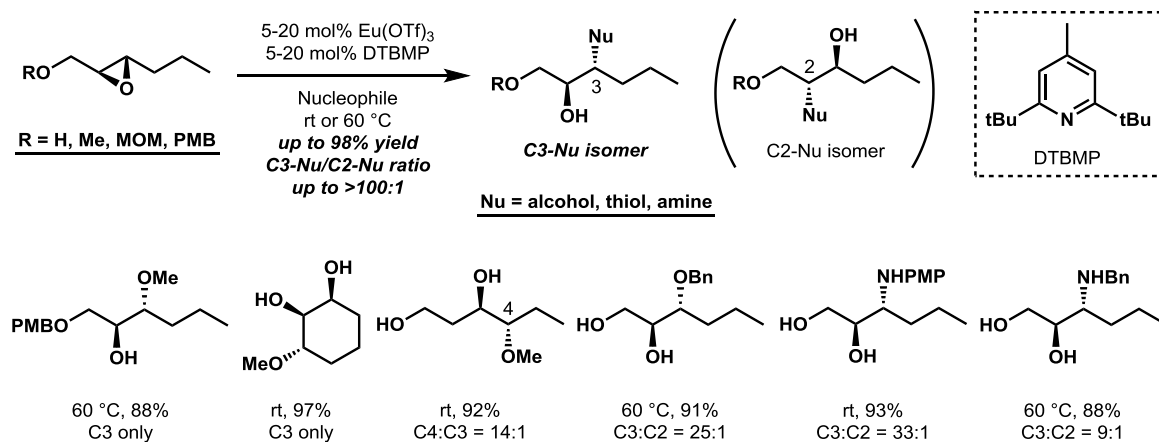
以上の検討によって、本反応におけるランタノイド塩の有効性が示された。ルイス酸として触媒量のランタノイド塩を用いた単純エポキシドの求核開環反応は報告例があったが、2,3-エポキシアルコール基質を用いた位置選択的開環反応へと適用した例は殆ど無かった。唯一の例として、山本らにより  $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$  を用いた触媒条件下での位置選択的開環反応によるアジド基の導入法<sup>22</sup>が報告されていたものの、1例の検討結果が示されているのみであり、その一般性は不明であった (Scheme 0-6)。触媒条件へと適用した例がランタノイド元素を用いる系に限定されていたのは、その他の金属元素の場合は5員環遷移状態 **37** が強固であり、プロトン化による金属の解離が起きにくくなっているためと考察される。



Scheme 0-6.  $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$  をルイス酸として用いたアジド基の位置選択的導入法

#### (1) 反応基質とヘテロ原子求核剤に関する一般性の検証

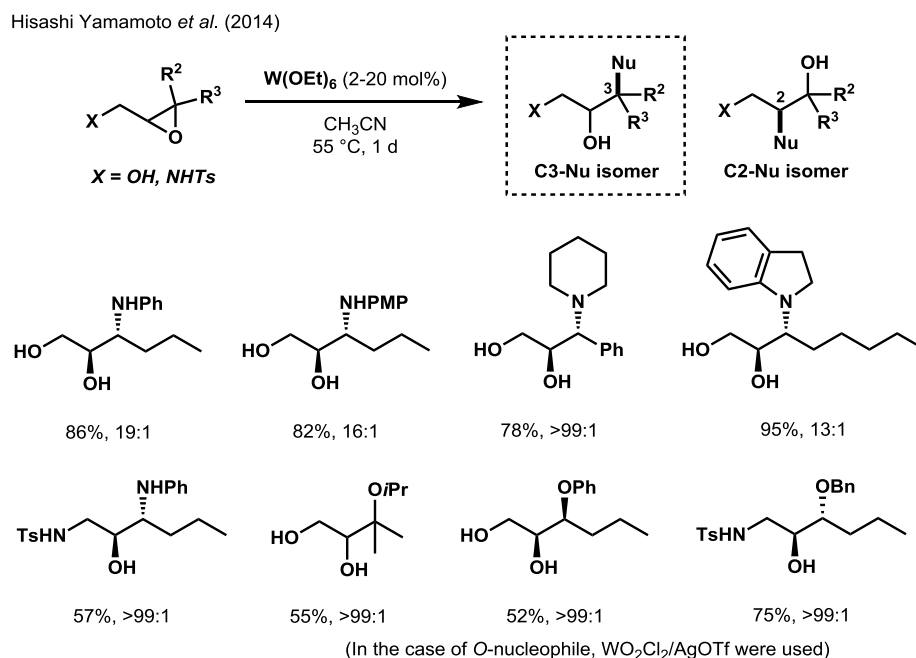
著者は、先に示した検討から見出された、 $\text{Eu}(\text{OTf})_3/\text{DTBMP}$  触媒系の潜在的有用性に興味を抱いた。すなわち、本博士論文研究開始当初には有効な例が無かった「2,3-エポキシアルコール単位に対する、触媒条件下での位置選択的開環による多様な求核剤の導入法」と成り得ると期待した。本条件の基質や求核剤に対する適用性は不明であったため、その検証を行う事で、一般性の高い新規触媒条件の開発に繋がると考え検討を開始した。その結果、本条件は反応基質 (1級アルコール保護体, 2級アルコール, 3,4-エポキシアルコール) および求核剤 (アルコール, チオール, 芳香族・脂肪族アミン) に対し非常に幅広い一般性を有していることが判明した (Scheme 0-6)。詳細は各論第二章第一節で述べる。



Scheme 0-6.  $\text{Eu}(\text{OTf})_3/\text{DTBMP}$  触媒系を用いた位置選択的開環反応の開発

## (2) タングステン触媒を用いる山本条件との比較検討

本研究の遂行中、山本らにより、触媒条件下における 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応が報告された<sup>23</sup>。ルイス酸として  $W(OEt)_6$  もしくは  $WO_2Cl_2$  を用いる事で触媒化が実現されており、基質として 2,3-エポキシアルコールやスルホンアミド、求核剤として種々のアミンやアルコールが利用可能である (Scheme 0-7)。



Scheme 0-7. 山本らによる 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応

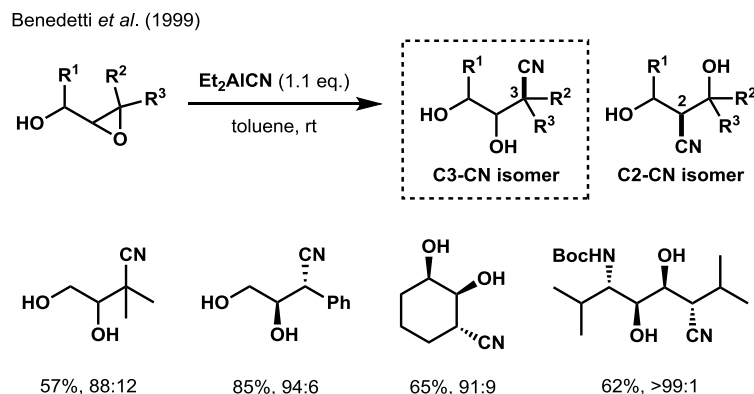
山本らにより見出された反応条件は有用性の高い反応であると言えるものの、用いている試薬が非常に高価である点 ( $W(OEt)_6$ : 7,671 円/1 mmol,  $Eu(OTf)_3$ : 1,678 円/1 mmol), および基質・求核剤に対する一般性の検証の余地を残していた。著者は今回独自に見出した新規触媒条件が、先に述べた問題点を克服するものであると期待し比較検討を行った結果、本条件の優位性を実証することに成功した。詳細は各論第二章第二節で述べる。

## (3) 炭素求核剤に関する検討

著者は、先に見出した新規触媒条件を用いた炭素求核剤の付加反応に興味を抱いた。2,3-エポキシアルコール単位に対する多様な炭素求核剤の位置選択的な付加が実現すれば、新たな不斉増炭反応と位置付けられ、本構造単位の有用性の大幅な拡張に繋がると期待した。

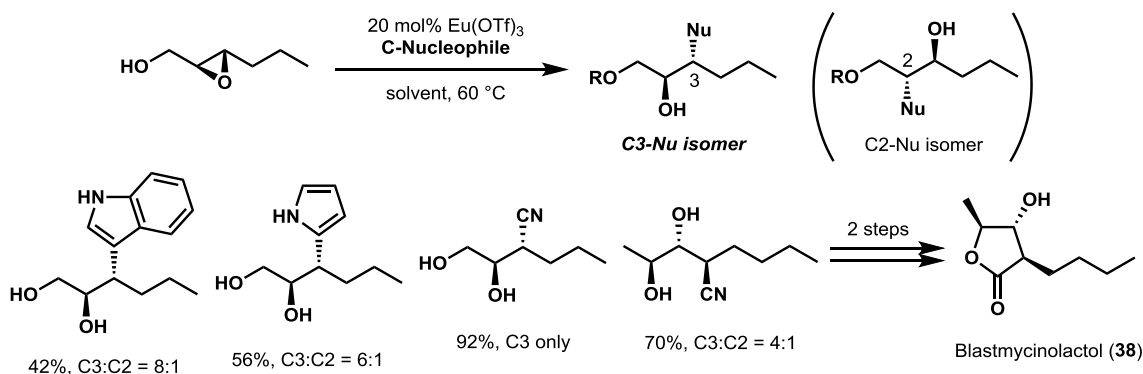
酸性条件下でのエポキシド単位に対する炭素求核剤の導入反応は多数報告されており、その求核剤は主に含窒素複素環<sup>24</sup>、ケテンシリルアセタール<sup>25</sup>、アリルシラン<sup>26</sup>、アリルスタンナン<sup>27</sup>、およびシアニドアニオン<sup>28</sup>に大別される。しかしながら、2,3-エポキシアルコール単位に対する位置選択的付加反応へと適用している例はシアニドアニオンを求核剤として用いる場合に限られていた。1999 年に Benedetti らは、2,3-エポキシアルコールに対しトルエン溶媒条件下、永田試薬 ( $Et_2AlCN$ ) を作用させると位置選択的な開環に伴うシアノ

基の導入が起こり、種々の 3-シアノ-1,2-ジオール生成体が得られることを報告している (Scheme 0-8).



Scheme 0-8.  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  を用いた位置選択的開環反応によるシアノ基の導入

本条件は位置選択的なシアノ基の導入法として有用と言えるが、比較的強力なルイス酸を等モル量以上用いていることから、基質適用性に課題を残していると考えられた。筆者はシアニドアニオンを含む炭素求核剤の、初の触媒的な位置選択的導入反応の開発を目標に検討を開始した。その結果、含窒素複素環およびシアニドアニオンを用いた際に反応は円滑に進行し、所望の C3 位付加体が得られることを見出した (Scheme 0-9)。さらに、得られた 3-シアノ-1,2-ジオール化合物に対し 2 工程の変換を施すことで抗菌活性天然物 blastmycinolactol (**38**) へと導き、開環体の構造決定を行うと共に、本反応の有用性の一端を示した。詳細は各論第二章第三節で述べる。



Scheme 0-9. 炭素求核剤を用いた位置選択的開環反応

### 3. 位置選択的開環反応を鍵とする生物活性化合物の合成研究

上述した検討から、ルイス酸として  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  を用いた、エポキシアルコール基質に対する一般性の高い新規触媒条件を開発することができた。そこで、本条件の創薬化学的有用性を実証するため、エポキシアルコールの位置選択的開環反応を鍵とする生物活性化合物の効率的合成を目指した応用研究に着手した。

## (1) 3-ヒドロキシピロリジン骨格の簡便構築と応用

3-ヒドロキシピロリジン骨格を含むアルカロイドはこれまで数多く単離されており、様々な生物活性を示すことから注目を浴びている化合物群である (Figure 0-5)<sup>29</sup>. これら天然物の多くは種々のグリコシダーゼを阻害することで抗菌活性・抗ウイルス活性・抗腫瘍活性を示すと同時に、糖尿病治療薬のリード化合物としても期待が持たれている. 本天然物群の合成法は現在までに多くの化学者により開発されているが、その多くはキラルプール法を用いた方法であり、両対掌体の合成という観点で問題を残していた.

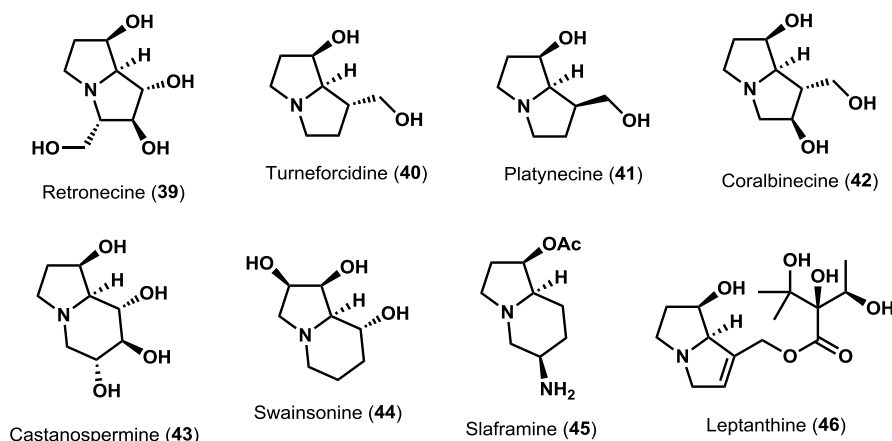
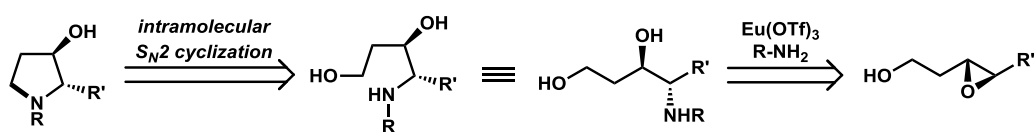


Figure 0-5. 3-ヒドロキシピロリジン骨格を有する天然物

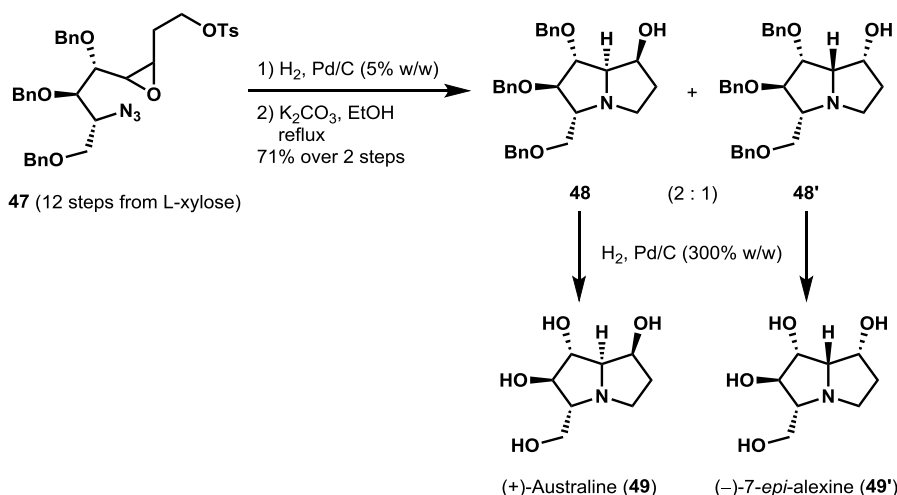
著者は、容易に両対掌体の合成が可能なエポキシアルコール単位に対する位置選択的開環反応を用いることで、本構造単位の系統的合成を可能とする手法を提供できるのではないかと考えた. 具体的には、先の検討で得た知見である「3,4-エポキシアルコール基質への適用が可能である点」および「求核剤として脂肪族アミンが利用可能である点」を利用して 4-アミノ-1,3-ジオール成績体を得た後、分子内閉環反応条件に付すことによる、所望の 3-ヒドロキシピロリジン骨格の構築を計画した (Scheme 0-10).



Scheme 0-10. 3-ヒドロキシピロリジン骨格の合成計画

エポキシアルコール単位を原料に用い、窒素原子の求核付加による開環を経る 3-ヒドロキシピロリジン骨格の構築法は報告例が存在した. しかしながら、1 例を除き全てが分子内閉環反応であったために、本化合物群の網羅的な合成には不適であると考えられる (Scheme 0-11)<sup>30</sup>.

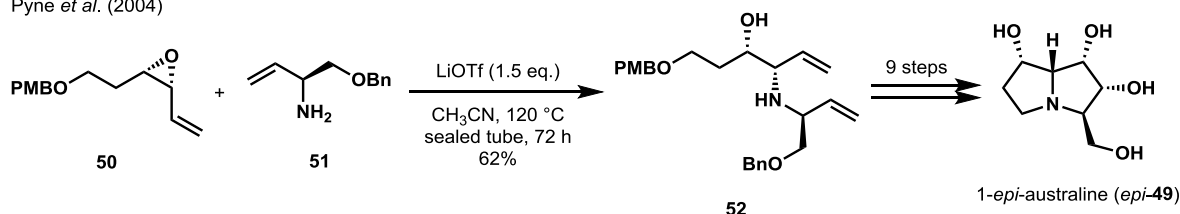
Pearson *et al.* (2000)



Scheme 0-11. Reductive double cyclization strategy を利用した全合成

2004 年に Pyne らは、エポキシドに対する脂肪族アミンの分子間付加反応を利用した合成法を報告している<sup>31</sup>。3,4-エポキシアルコール保護体 **50** に対し、LiOTf 存在下にキラルアミン **51** を作用させ、封管中加熱する事で開環体 **52** を得た。その後 9 工程の変換を経て 1-*epi*-australine (*epi*-**49**) の全合成を達成している (Scheme 0-12)。

Pyne *et al.* (2004)



Scheme 0-12. エポキシアルコールの位置選択的開環反応を用いた *epi*-**49** の合成

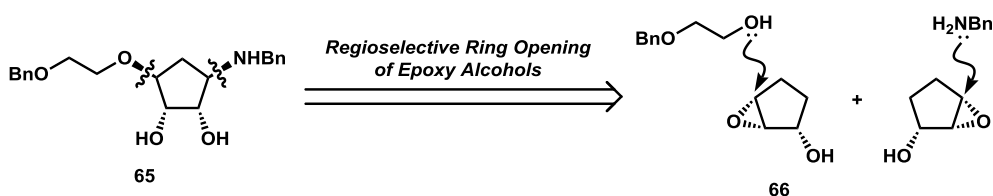
本合成例は、著者が計画した 3-ヒドロキシピロリジン骨格構築法の先駆的研究と位置付けられるものの、1 種の天然物の合成への適用に留まっており、その一般性は不明であった。そこで著者は、独自に見出した位置選択的開環反応条件を用いた応用研究に着手することとした。

検討の結果、3,4-エポキシアルコール基質から 2 工程を経て所望の 3-ヒドロキシピロリジン化合物を得ることに成功した (Scheme 0-13)。得られた成績体の構造を確認するため、4 工程の変換を経て、様々なピロリジンアルカロイドの合成中間体として知られる Geissman-Waiss lactone (**53**) へと導いた。

さらに、得られた 3-ヒドロキシピロリジン中間体の水酸基を足がかりとして、3 種の医薬品の効率的合成に成功した。すなわち、S<sub>N</sub>2 反応によるアジド基の導入を行うことで、統合失調症治療薬 nemonapride (**54**) を 6 工程・総収率 31%にて合成した。また、当研究室で開発された AZADO/Cu 触媒系によるアミノアルコールの空気酸化反応<sup>32</sup>を用いることで、パーキンソン病治療薬 piroheptine (**55**) および抗コリン性鎮痙薬 padrin (**56**) の短工程合成を行った。詳細は各論第三章第一節で述べる。



著者は、本医薬品が有する高度に置換されたシクロペンタン骨格が、エポキシアルコールの位置選択的開環反応を利用して効率的に構築できると考えた。すなわち、シクロペンテノール由来のエポキシアルコール基質に対し、求核剤としてベンジルオキシエタノールおよびベンジルアミンを用いる二度の位置選択的開環反応を行う合成経路を立案し、合成中間体である四置換シクロペンタン化合物 **65** の合成を計画した (Scheme 0-15)。



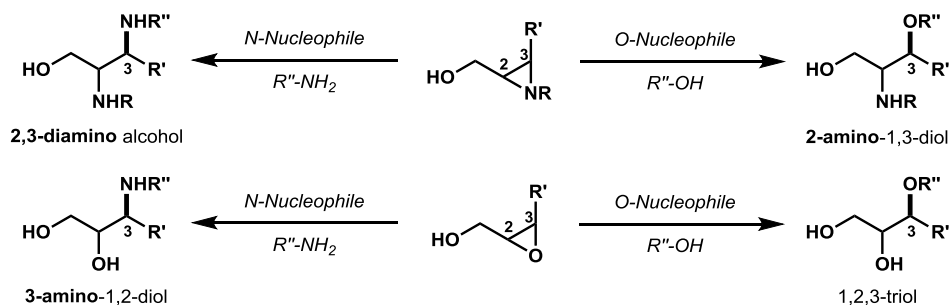
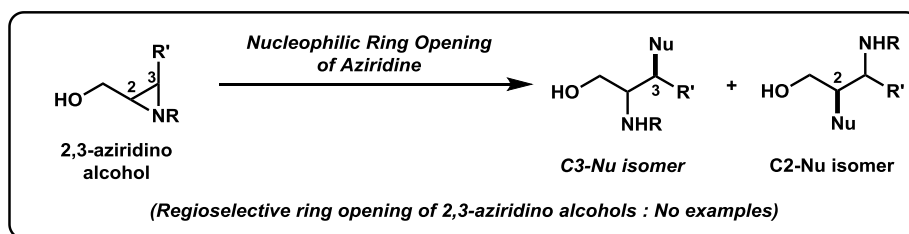
Scheme 0-15. Ticagrelor の合成戦略

検討の結果、文献既知の環状第2級エポキシアルコール **66** を出発原料として、6工程・総収率34%にて合成中間体 **65** へと導くことで、ticagrelor (**57**) の形式合成を達成した。詳細は各論第三章第二節で述べる。

#### 4. N-保護 2,3-アジリジノアルコールの位置選択的開環反応の開発

上述した研究において、著者はエポキシアルコール類の位置選択的開環反応における新規触媒条件を開発し、その有用性を明らかにした。本条件により生成する複数の炭素-ヘテロ原子結合を含む反応成績体には、基質であるエポキシド由来の連続不斉中心が配置されるため、天然物や医薬品といった三次元的な広がりを有する複雑化合物の合成に有用であると言える。

著者は本変換反応の適用性の大幅な拡張を期待し、2,3-アジリジノアルコール単位の位置選択的開環反応に興味を抱いた (Scheme 0-16)。もし本単位を用いた場合にも、2,3-エポキシアルコールの場合と同様の C3 位選択的付加反応が進行すれば、それぞれの反応様式が相補的となり、異なる配置を有する各種アミノジオール化合物が合成可能となる。



Scheme 0-16. *N*-保護 2,3-アジリジノアルコールに対する位置選択的開環反応

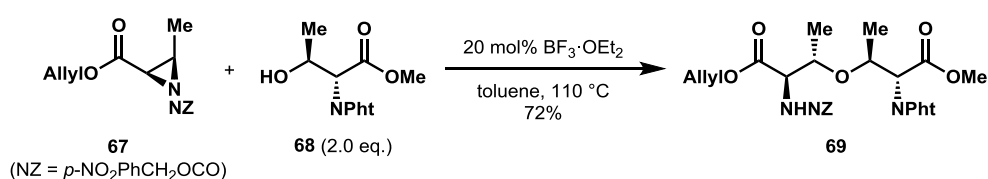
文献調査を行ったところ、2,3-アジリジノアルコール単位に対する酸性条件下での位置選択的開環反応は例が無かったため、まずは酸素求核剤を用いたアルコールシス反応における、反応条件の最適化を初期の目標として設定した。

その際、酸性条件における 2,3-アジリジノアルコールの位置選択的開環反応の開発のためには、窒素原子の保護基の選択が重要な因子であると考えた<sup>34</sup>。具体的には、保護基のチューニングにより求核付加の反応性、および窒素原子のルイス酸との配位能が大きく変化すると推定した。そこで、現在までに報告されている内部アジリジンのアルコールシス反応<sup>35</sup>に関して文献調査を行い、その結果以下に示す特徴を有していることを確認した (Scheme 0-17)。

- ・ 窒素原子の保護基：カルバメート系<sup>35a, c, d, f, j</sup>、アミド系<sup>35b, i</sup>、スルホンアミド系<sup>35e</sup>、アルキル系<sup>35g</sup>、もしくは無保護の基質<sup>35h</sup>
- ・ 酸触媒：BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub><sup>35a, c, d, f, g, i, j</sup>、TMSOTf<sup>35e</sup>、*p*-トルエンスルホン酸<sup>35b</sup>、カンファースルホン酸<sup>35h</sup>
- ・ 反応基質：反応点上の置換基としてメチル基<sup>35a, d, f</sup>および活性化基（アルケン<sup>35e, i</sup>、ベンゼン<sup>35b, g, h, j</sup>）を有する基質、もしくは反応点のβ位にカルボニル基を有する基質<sup>35a, b, c, d, f, g, h</sup>に限定される。

これら従来法と比較すると、今回著者が設定した反応基質は反応点の活性化を受けていないため、より挑戦的であると言える。著者は、2,3-エポキシアルコール基質を用いた位置選択的開環反応において、有効なルイス酸として機能したランタノイド塩を用いることで、より一般性の高い手法が確立できると推察し、最適条件の探索研究に着手した。

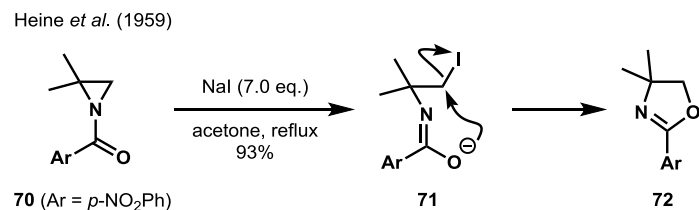
Vederas *et al.* (2007)<sup>35d</sup>



Scheme 0-17. 内部アジリジンのアルコールシス反応の応用例

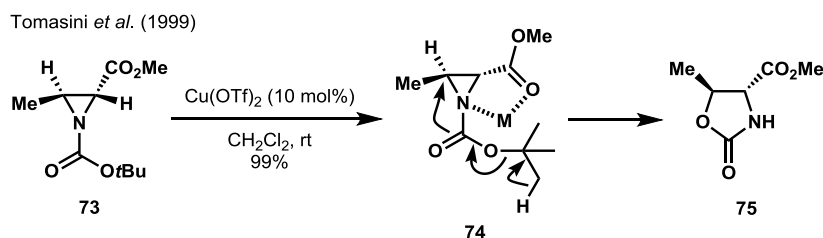


ところで、保護基の検討を行うにあたり、カルバメートおよびアミド系保護基を用いた際に副反応（分子内転位・閉環反応による五員環の形成）が進行することが危惧された。このような五員環形成反応が弱い求核剤の存在下に進行する場合「Heine 反応」と呼ばれており、位置選択性や求核剤の種類・当量について系統的研究が成されている (Scheme 0-18)<sup>36</sup>。



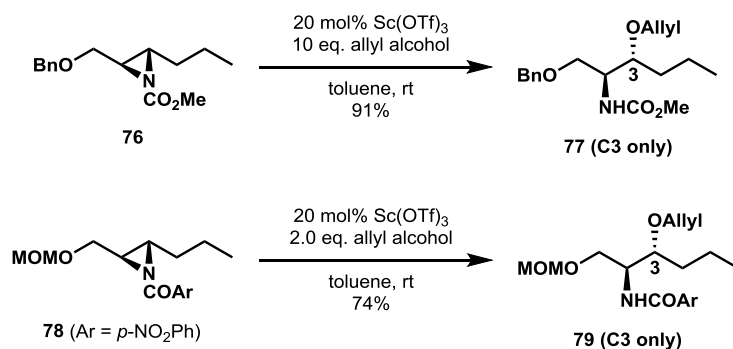
Scheme 0-18. Heine 反応の初の報告例

同様の五員環形成反応は、求核剤を添加しない場合においても、触媒量のルイス酸存在下に進行することが報告されている (Scheme 0-19)<sup>37</sup>。



Scheme 0-19. ルイス酸触媒による分子内転位・閉環反応

以上の前例を参考にしながら、各種保護基を有するアジリジノアルコールを調製し、求核剤をアリルアルコールに設定して条件検討を行った。その結果、窒素原子の保護基およびルイス酸触媒の選択が反応性に大きな影響を与えることが明らかになった (Scheme 0-20)。窒素原子をメトキシカルボニル基および *p*-ニトロベンゾイル基で保護したアジリジノアルコール **76**, **78** を用いた際に反応は円滑に進行し、望みの C3 位でのアルコールシス反応が進行した成績体 **77**, **79** が高収率、かつ完全な位置選択性にて得られることを見出した。検討の詳細は各論第四章で述べる。

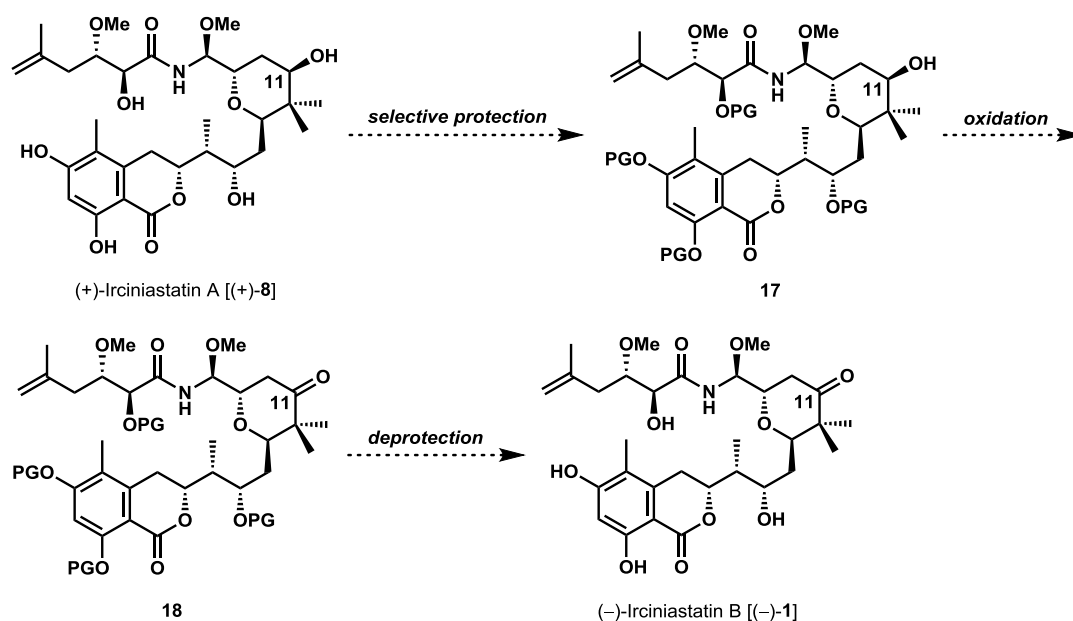


Scheme 0-20. *N*-保護 2,3-アジリジノアルコールの位置選択的開環反応

## 第一章 抗腫瘍活性天然物 (-)-Irciniastatin B の全合成と生物活性評価

## 第一節 Irciniastatin A から B への直接変換の検討

本博士論文研究において合成標的とした irciniastatin B (**1**) と、先に当研究室で合成された irciniastatin A (**8**) との構造上の違いは、C11 位の酸化段階のみである。すなわち、irciniastatin A に存在する 5 つの水酸基のうち C11 位水酸基を選択的に酸化すれば irciniastatin B が得られることになる (Scheme 1-1)。著者は、irciniastatin A の構造中に存在する 5 つの水酸基の立体的環境の違いに着目した。選択的に酸化を行いたい C11 位水酸基はネオペンチル位に存在するため、他の水酸基に比べて立体障害が大きいと予想される。その際、適切な嵩高さを有する保護基を用いる事で、C11 位以外の全ての水酸基の保護が可能であると期待した。位置選択的な保護を行った後、C11 位水酸基の酸化と続く脱保護により irciniastatin B を合成することを期して検討に着手した。

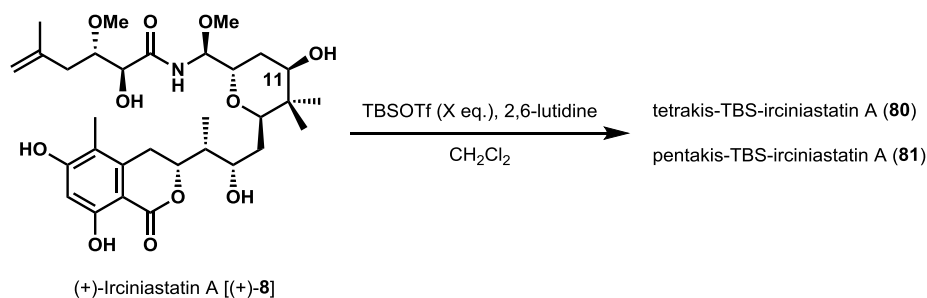


Scheme 1-1. Irciniastatin A から B への直接変換法の開発に向けた戦略

選択性の発現を期待して、保護基として TBS 基を用いて検討を行った (Table 1-1)。まずシリル化剤として TBSCl, 塩基にイミダゾールを用いて検討を行った場合、反応は全く進行しなかった。続いてシリル化剤として TBSOTf を 7 当量、塩基として 2,6-lutidine を用いた所、速やかな原料の消失が確認され、収率 36% と程度ながら 4 つの水酸基が TBS 化された tetrakis シリル化体 **80** を得ることに成功した (entry 1)。Tetrakis シリル化体 **80** の生成は質量分析法にて確認したものの、その正確な構造決定は困難であった。なお  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルの解析結果から、得られた成績体は単一の化合物であることを確認している。

なお、TBSOTf を 15 当量、2,6-lutidine を 30 当量に増やしたところ、目的の tetrakis シリル化体 **80** はほとん

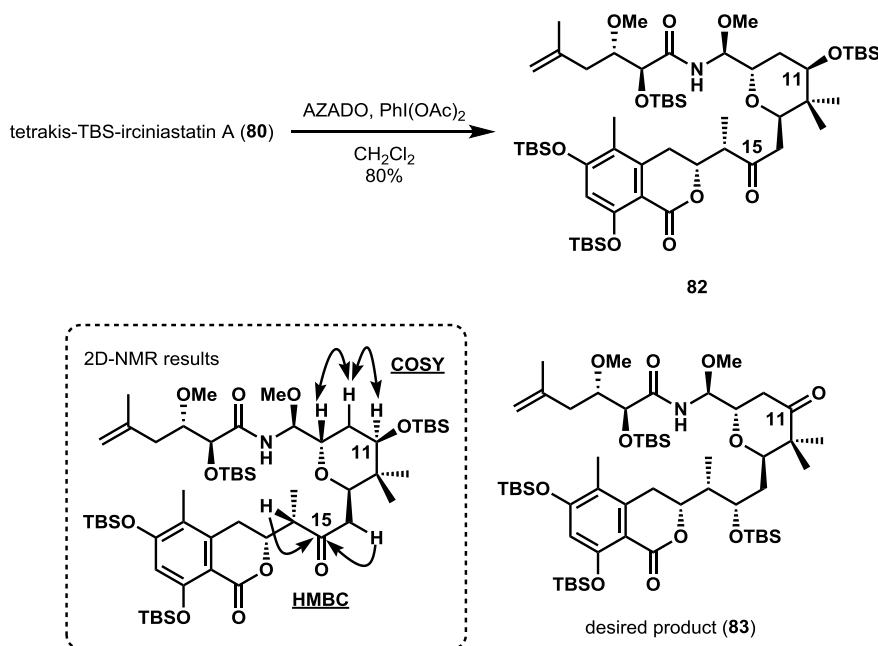
ど得られず, pentakis シリル化体 **81** が主生成物として得られた (entry 2). また, pentakis シリル化体 **81** の生成が抑制されることを期待して反応温度を  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで低下させてみたが, 反応性が低下するのみで収率及び選択性の向上は見られなかった (entry 3).



entry	X	temp.	yield
1	7	$0\text{ }^{\circ}\text{C}$	<b>80</b> (36%), <b>81</b> (trace)
2	15	$0\text{ }^{\circ}\text{C}$	<b>80</b> (trace), <b>81</b> (63%)
3	7	$-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	<b>80</b> (16%), <b>81</b> (5%)

Table 1-1. Irciniastatin A に対する位置選択的保護に関する検討

得られた tetrakis シリル化体 **80** を, 酸化触媒として AZADO, 共酸化剤として  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  を用いたアルコール酸化条件に付すことで, 良好な収率でケトン **82** を合成した. 得られたケトン **82** に対し, 2 次元 NMR を用いた詳細な構造解析を行った. その結果, HMBC スペクトルにおいてケトン由来の炭素と C14 位, C16 位の水素のシグナルとの相関, および COSY スペクトルにおいて C9, C10, C11 位の水素のシグナル同士の相関が観測された (Scheme 1-2). 以上の解析結果により, 得られたケトン **82** は, 望みの化合物 **83** ではなく C15 位の水酸基が酸化された化合物であることが判明した.



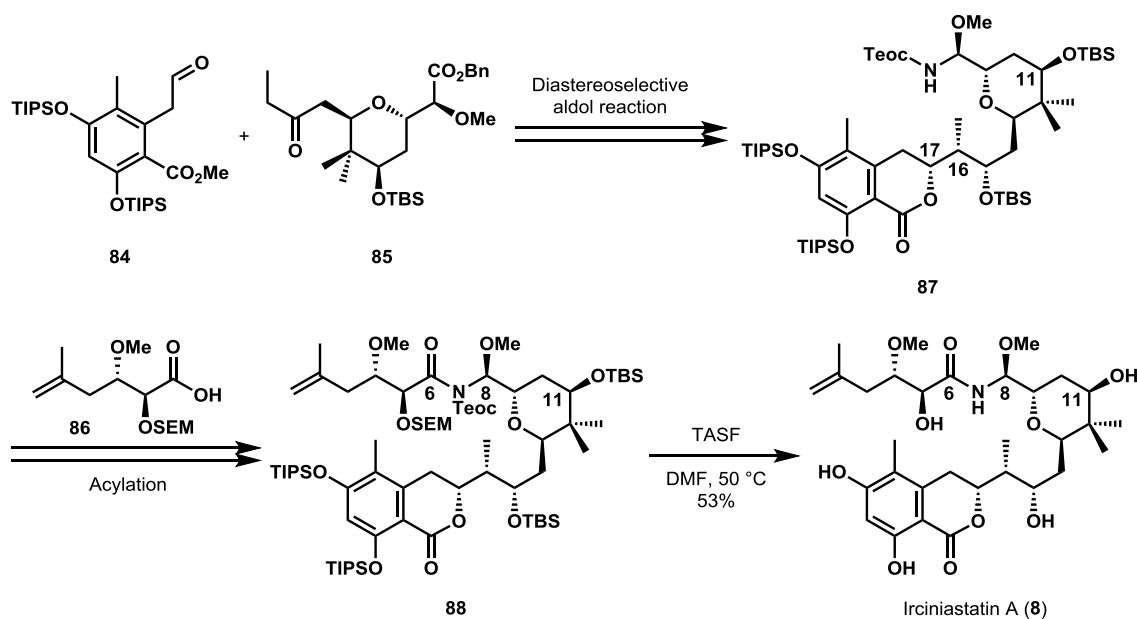
Scheme 1-2. **80** に対するアルコール酸化反応と成績体の構造解析

シリル化の条件において、C11 位と比べて C15 位の水酸基の方が不活性という結果を得た。「分子全体の構造として C15 位の方がより立体障害の影響を大きく受けていた」あるいは「C15 位水酸基が、イソクマリン部との分子内水素結合により他の水酸基に比べ反応性が低下していた」ためと考察している。

以上、1 つ目の戦略である irciniastatin A (**8**) を用いた直接変換に関する検討によって irciniastatin B (**1**) の合成に直結する実験結果は得られなかったため、合成計画を変更することとした。

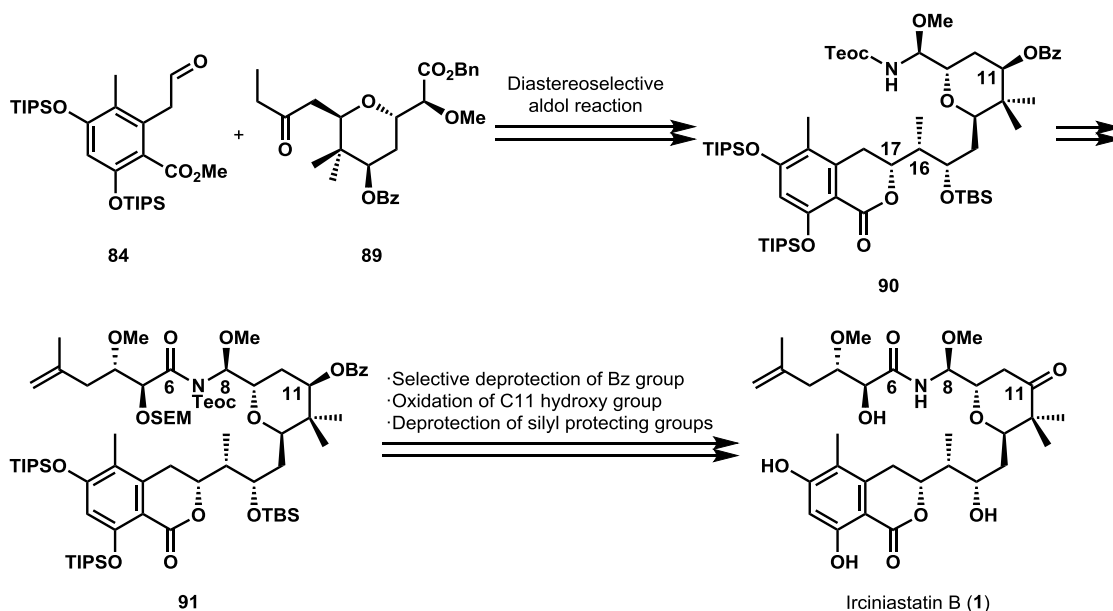
## 第二節 (–)-Irciniastatin B の全合成

著者は、当研究室の渡辺により全合成が達成された irciniastatin A (**8**) の合成経路<sup>11</sup>が、本研究の標的である irciniastatin B (**1**) にも応用可能であると考えた。Irciniastatin A (**8**) の全合成は、天然物をアミド結合および C16-C17 結合で逆合成的に切断し、立体選択的に 3 つのフラグメント **84**, **85**, **86** を合成するという戦略を基盤として達成された (Scheme 1-3)。その際、中心骨格に相当するテトラヒドロピランフラグメント **85** の C11 位水酸基は TBS 基を用いて保護されていたため、他の水酸基との区別化は困難であった。



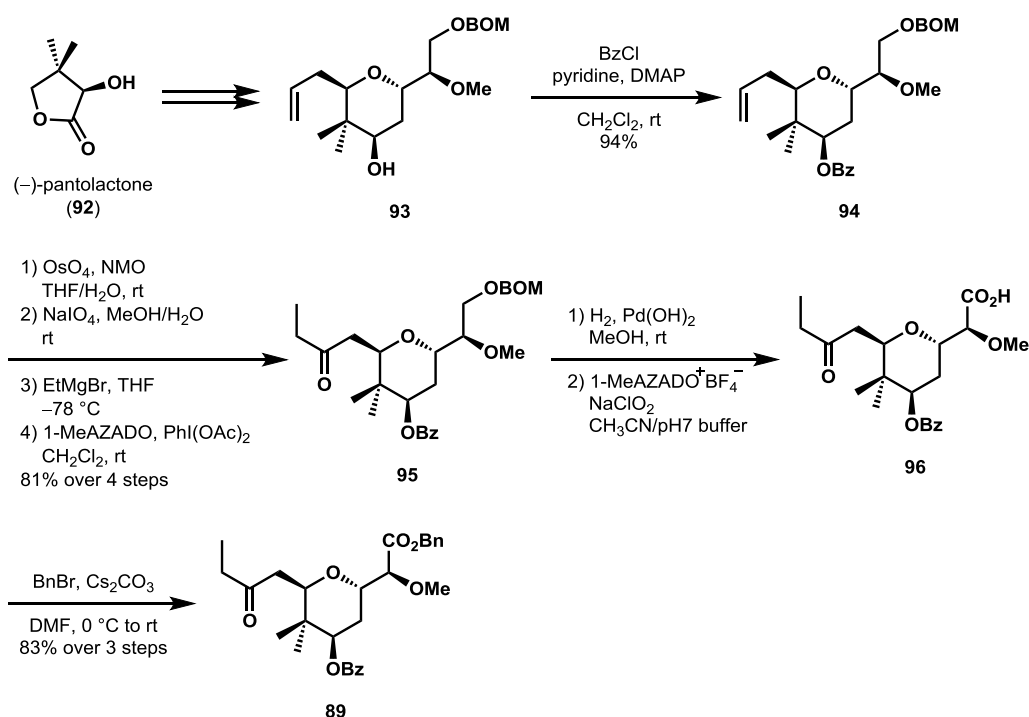
Scheme 1-3. 渡辺らによる Irciniastatin A (**8**) の全合成の概要

Irciniastatin A (**8**) と irciniastatin B (**1**) の構造上の違いは C11 位の酸化段階のみであるという観点から、irciniastatin A (**8**) の合成時に用いられたテトラヒドロピランフラグメントのみ再設計を行い、その他のフラグメントは同一の化合物を適用することとした。Irciniastatin B (**1**) の全合成に向けた新たな合成経路において鍵となるのは、「C11 位水酸基にどのような保護基を用いるか」および「どの段階でケトン官能基を導入するか」という点である。本化合物の中央部に含まれる 2,6-*trans*-tetrahydropyran-4-one 骨格は、ケトン官能基固有の反応性の高さに由来する副反応の併発、および熱力学的に安定な 2,6-*cis* 体へのレトロオキシ Michael-Michael 付加を経る異性化が懸念される。そこで著者は、C11 位のケトン部位を合成の最終段階で導入することを計画した。他の水酸基の保護基 (シリル系保護基) の反応性と直交性を有し、選択的な脱保護が可能と想定される保護基としてベンゾイル基を選択した。C11 位水酸基をベンゾイル基で保護したフラグメント **89** を用いて芳香族フラグメントとの Aldol 反応を行った後、合成終盤における塩基性条件でのベンゾイル基の選択的脱保護と酸化を経て、irciniastatin B (**1**) の全合成が達成できるものと計画した (Scheme 1-4)。



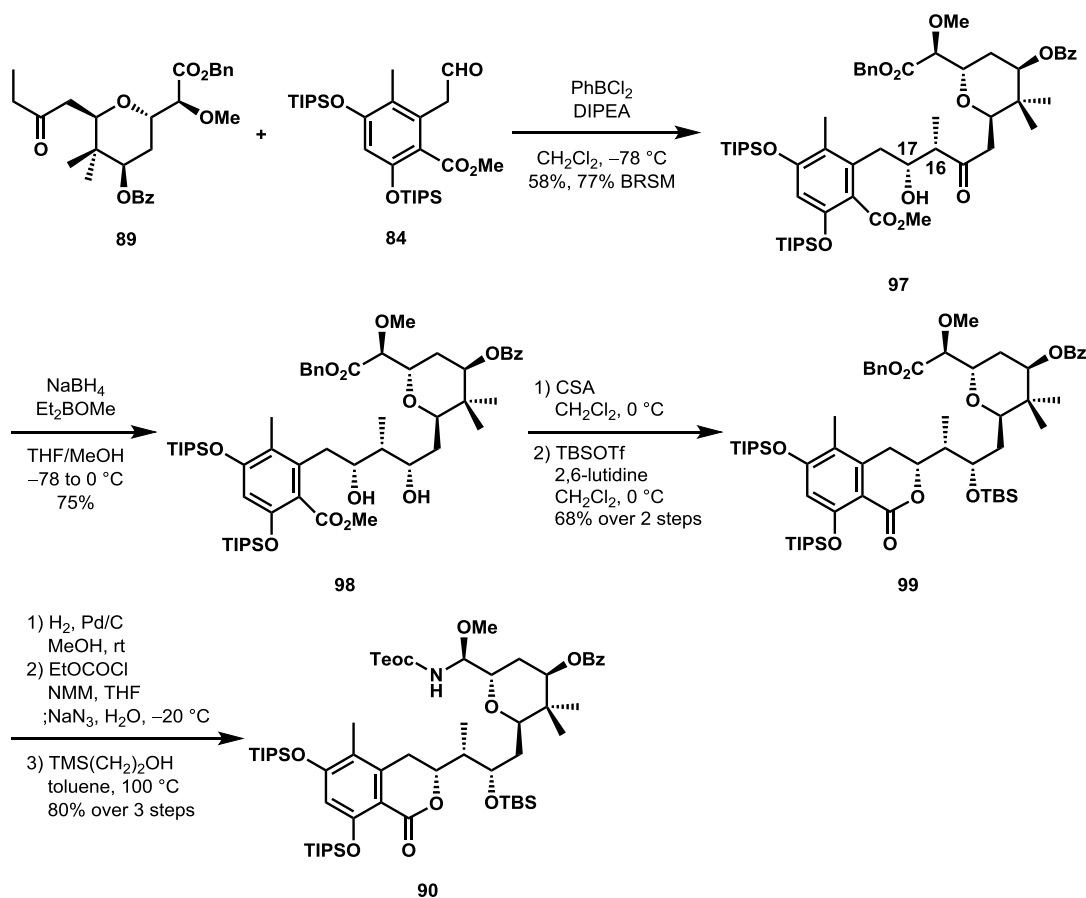
Scheme 1-4. C11 位の保護基としてベンゾイル基を用いた合成計画

Irciniastatin A の合成において確立された合成法<sup>11</sup>に準じて、市販の (-)-pantolactone (**92**) より 14 工程を経て 2 級アルコール **93** を合成した。そのものにピリジン, DMAP 存在下にて塩化ベンゾイルを作用させることで、高収率でエステル **94** へと導いた。末端オレフィンを四酸化オスミウムによりジオールへと変換し、これを過ヨウ素酸ナトリウムで酸化的に開裂しアルデヒドとした。続いて  $-78^{\circ}\text{C}$  にて Grignard 試薬を作用させてエチル単位を導入し、1-Me-AZADO を用いた 2 級アルコールの酸化によりケトン **95** へと導いた。BOM 基の脱保護、続く 1 級アルコールのワンポットでのカルボン酸への酸化により **96** とし、そのものに臭化ベンジルを作用させることでベンジルエステル **89** を合成した (Scheme 1-5)。



Scheme 1-5. C11 位をベンゾイル基で保護した **89** の合成

得られたセントラルフラグメント **89** と芳香族フラグメントであるアルデヒド **84** との、Aldol 反応による連結を行った。Evans らにより報告された、Lewis 酸としてジクロロフェニルボラン、塩基として DIPEA を用いる条件<sup>38</sup>により、両セグメントの連結は高ジアステレオ選択的に進行し、望みの Aldol 体 **97** を与えた。続く  $\beta$ -ヒドロキシケトンの *syn* 選択的還元は、ジエチルメトキシボランと水素化ホウ素ナトリウムを作用させて  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 1 時間、その後  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで昇温し 2 時間攪拌することで円滑に進行し、1,3-*syn*-ジオール **98** を与えた。続く CSA を用いた酸性条件下でのイソクマリン環の構築、生じた 2 級水酸基の TBS 基による保護により **99** へと導いた。**99** に対するパラジウム炭素触媒を用いた水素添加条件によるベンジル基の脱保護と、続く 2-トリメチルシリルエタノールを求核剤として用いた Curtius 転位反応により、目的の Teoc カルバメート **90** の合成に成功した (Scheme 1-6)。



Scheme 1-6. Teoc カルバメート **90** の合成

得られた **90** を用い、ベンゾイル基の脱保護について検討を行った (Table 1-2)。まず、メタノール溶媒中室温で炭酸カリウムを作用させたところ、速やかな原料の消失が確認された。しかしながら、得られた成績体はフェノール性水酸基の保護基である TIPS 基が脱保護された **100** であった。室温条件下ベンゾイル基は脱保護されなかったため、反応温度を  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで昇温した結果、TIPS 基の脱保護と共にベンゾイル基の脱保護も進行したと考えられる成績体 **101** の生成を質量分析により確認した。ところが本反応条件は再現性に乏しく、さらに C8 位でのエピメリ化等により生じた複数の副生成物との分離が困難であった。塩基として水酸化リチウムを用いる条件においても、ほぼ同様の結果を与えた。

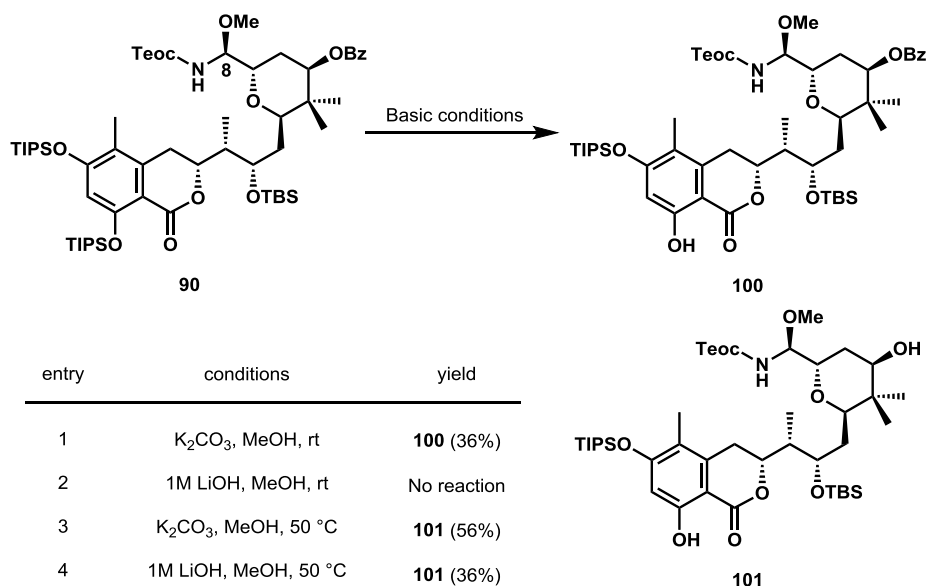
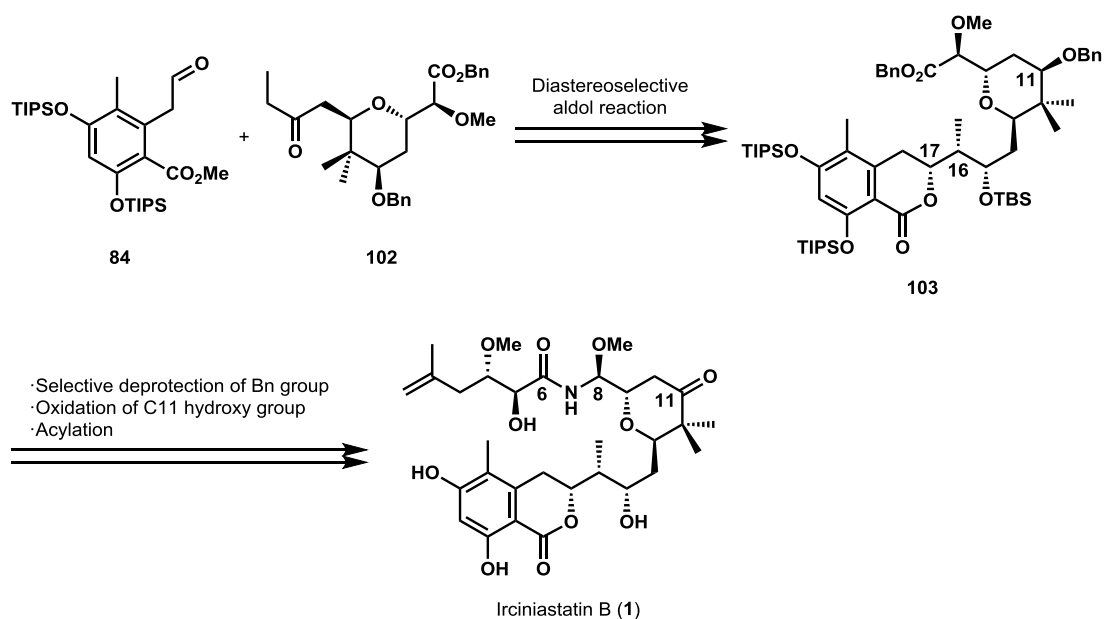


Table 1-2. C11 位ベンゾイル基の脱保護の検討

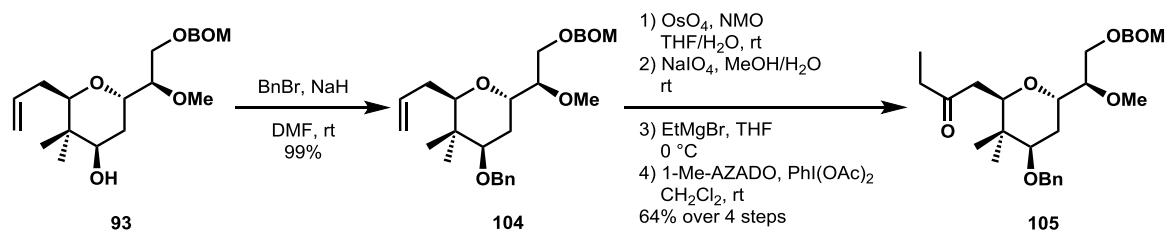
ベンゾイル基の選択的な脱保護が困難であったため、C11 位の保護基を中性条件下脱保護可能なベンジル基へと変更することとした。合成終盤での水素添加反応により、目的の C11 位選択的な脱保護が可能であると想定した (Scheme 1-7)。



Scheme 1-7. C11 位の保護基としてベンジル基を用いた合成計画

先に示した中間体である 2 級アルコール **93** を、塩基として水素化ナトリウム、ベンジル化剤として臭化ベンジルを用いることで保護し、ベンジルエーテル **104** とした。その後、末端オレフィンに四酸化オスミウムによりジオールへと変換し、これを過ヨウ素酸ナトリウムで酸化的に開裂しアルデヒドとした。続いて Grignard 試薬を作用させてエチル単位を導入し、1-Me-AZADO を用いた 2 級アルコールの酸化によりケトン **105** へと導いた (Scheme 1-8)。

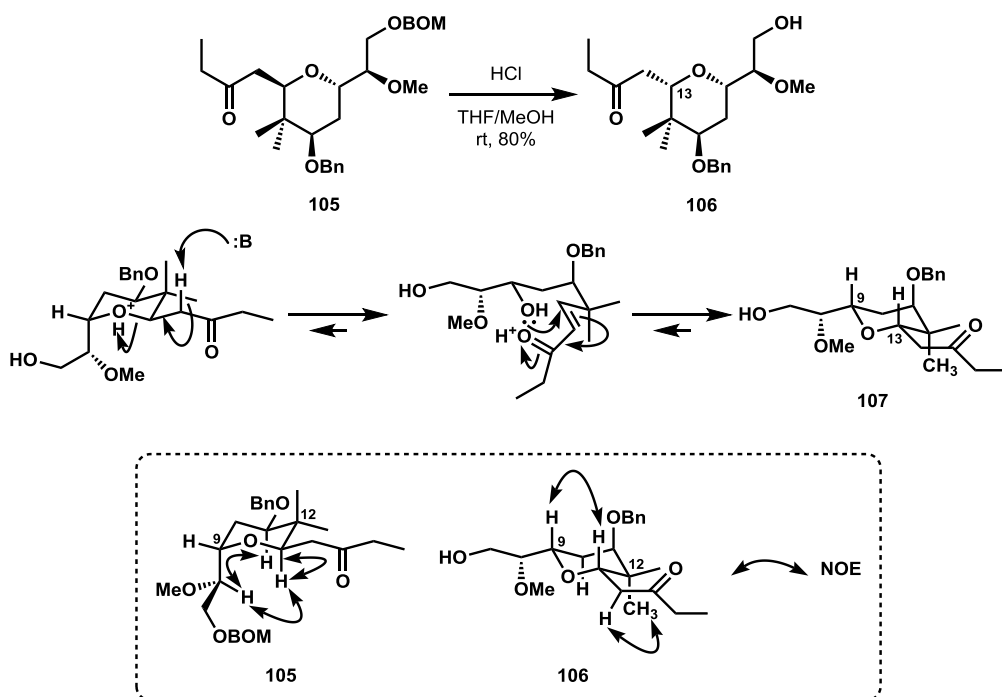




Scheme 1-8. ケトン **105** の合成

続いて、以前合成したセントラルセグメントと同様に 1 級アルコールをベンジルエステルへと変換するため、酸性条件による BOM 基の選択的な脱保護について検討を行った (Scheme 1-9). THF とメタノールの混合溶媒中、塩化アセチルを作用させると速やかに原料が消失し、単一の生成体 **106** を得た. 各種スペクトルより BOM 基が選択的に脱保護された構造を有していることを確認した. しかし、原料である **105** と得られた **106** の 2 次元 NMR を用いた構造解析結果の比較により、脱保護体 **106** は C13 位が完全にエピメリ化していることが判明した.

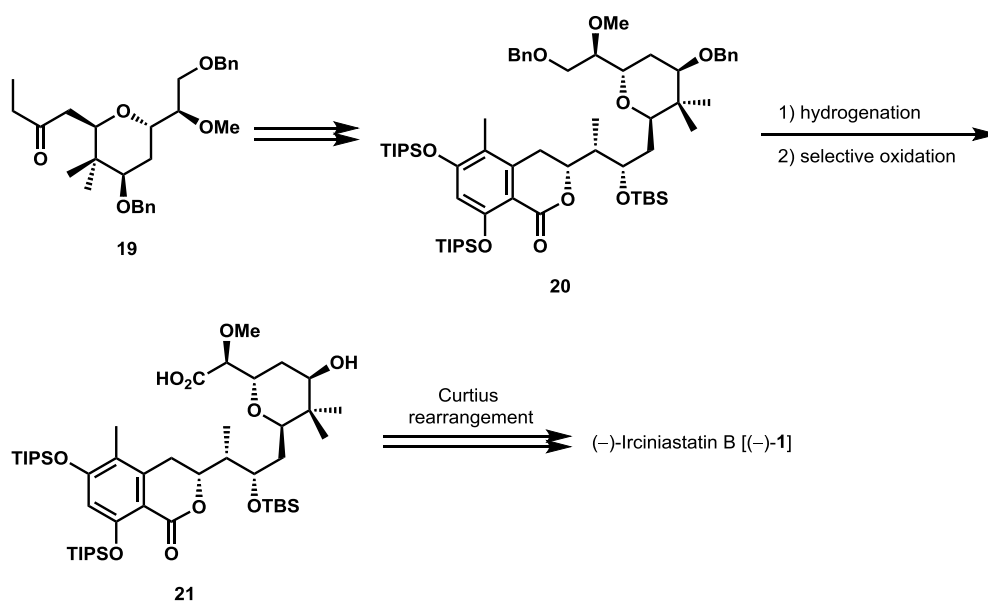
**106** の構造は、Scheme 1-9 に示すような NOE 相関が観測されたことにより決定した. エピメリ化に関しては、まず酸性条件によるレトロ Michael 反応が進行し六員環の開環が起き、そして熱力学的により安定と考えられる 2,6-*cis* 体のテトラヒドロピラン環を形成するように再び Michael 反応が起きることで進行しているものと考察している. 本結果を受け、他の酸性条件についても検討を行ったが、同様の 2,6-*cis* 体 **106** が得られるのみであった.



Scheme 1-9. 酸性条件により惹起される C13 位のエピメリ化反応

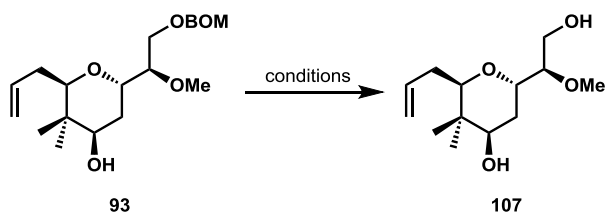
**105** に対してベンジル基存在下に BOM 基のみを選択的に脱保護することは困難であったため、セントラルフラグメントを再設計することとし、ジベンジルーテル **19** を新たなフラグメントとして設定した (Scheme

1-10). Curtius 転位反応の足掛かりとなるカルボン酸単位を, その直前に構築することによる総工程数の短縮を期待した.



Scheme 1-10. 新たなセントラルフラグメント **19** を用いた合成戦略

まず, BOM エーテル **93** の脱保護を試みた (Table 1-3). プレンステッド酸を用いる条件において目的のジオール **107** は得られたものの, TLC 上でそれぞれ少量ながら数種の副生成物が確認されたため, 収率の向上に向け条件検討を行った (entry 1). 種々のルイス酸およびプレンステッド酸について検討を行った結果, アセトニトリルと水の混合溶媒中  $\text{LiBF}_4$  を加え加熱環流を行う条件<sup>39</sup>において, 高収率かつ単一の成績体としてジオール **107** を得ることができた (entry 5).

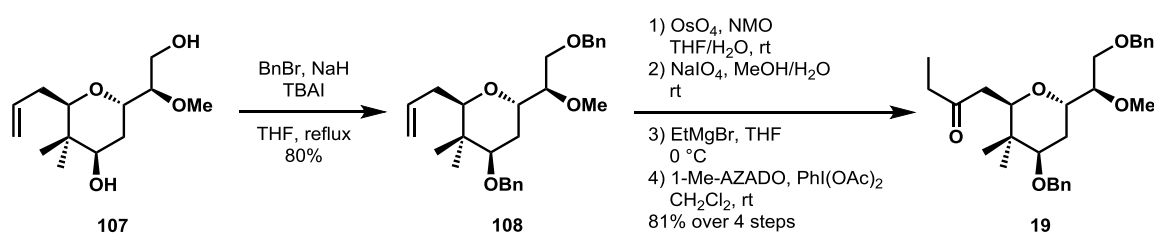


entry	conditions	yield
1	$\text{AcCl}$ , $\text{MeOH/THF}$ , rt	65%
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt	51%
3	$\text{TFA}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt	50%
4	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , $n\text{-BuSH}$ , $\text{Et}_2\text{O}$ , rt	40%
5	$\text{LiBF}_4$ , $\text{CH}_3\text{CN/H}_2\text{O}$ , reflux	84%

Table 1-3. **93** を用いた BOM 基の脱保護の検討

得られたジオール **107** の水酸基に対し, THF 溶媒中臭化ベンジルと水素化ナトリウムおよび TBAI を作用させ, 加熱環流することでベンジル基による保護を行い, ジベンジルエーテル **108** とした. その後, 先に示

した経路と同様に、4工程を経て末端アルケン部位をエチルケトン単位へと変換し、目的のセントラルフラグメントである **19** を合成した (Scheme 1-11).



Scheme 1-11. セントラルフラグメント **19** の合成

セントラルセグメント **19** の合成に成功したので、全合成の達成に向けさらなる検討を行った (Scheme 1-12). Aldol 反応によるセントラルフラグメント **19** と芳香族フラグメント **84** との連結は、先の合成と同様のジクロロフェニルボランを用いる条件により、高い収率およびジアステレオ選択性にてβ-ヒドロキシケトン **109** を与えた。得られた **109** に対する水素化ホウ素ナトリウムおよびジエチルメトキシボランを用いた *syn* 選択的還元と、続く酸性条件下でのイソクマリン環の構築、生じた2級水酸基のTBS基を用いた保護によりTBS エーテル **20** へと導いた。パラジウム炭素存在下の水素添加条件により2つのベンジル基の脱保護を行った後、1級アルコール選択的なカルボン酸へのワンポット酸化の検討を行った。当研究室で開発された触媒量のオキソアンモニウム塩、および共酸化剤として亜塩素酸ナトリウムを用いる条件<sup>40</sup>の適用を試みた。その結果、オキソアンモニウム塩としてDMN-AZADO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-41</sup>を用いることで、2級アルコール存在下でのカルボン酸へのワンポット酸化が進行し、目的のヒドロキシカルボン酸 **21** を高収率にて得ることに成功した。本反応において、オキソアンモニウム塩としてTEMPO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>を用いた際、収率は中程度に留まることを確認している (12 h, 56%).

続いて、得られたカルボン酸 **21** をアシルアジドへと変換した後、求核剤として2-トリメチルシリルエタノールを用いたCurtius転位条件に付すことでTeocカルバメート **112** へと導いた。さらにC11位の水酸基を、他の保護基存在下に温和な条件で選択的な脱保護が可能と考えられるTES基を用いて保護を行い**113**とした。続いて、右側側鎖フラグメントである混合酸無水物 **114** とのカップリング反応を試みた。塩基としてLHMDSを用いTeocカルバメート **113** の脱プロトン化を行った後、対応するカルボン酸から用時調製した混合酸無水物 **114** を系内に滴下すると所望の*N*-アシル化が進行し、中程度の収率ながらアシル化体 **115** を得ることに成功した。

続くC11位の保護基であるTES基の脱保護は、検討の結果THF溶媒中1M塩酸を作用させることで、TES基のみが選択的かつ定量的に脱保護されることが判明した。得られた2級アルコールを精製することなく、触媒としてAZADO、共酸化剤としてPhI(OAc)<sub>2</sub>を用いたアルコールの酸化条件に付した。その結果、反応は円滑に進行し、irciniastatin B保護体であるケトン **116** を高収率で得ることに成功した。ケトン **116** に対し、温和な脱シリル化剤であるTASFを用いた全ての保護基の脱保護を試みたところ、55%の収率で合成標的であるirciniastatin B (**1**) が得られた。

**19** + **84**  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}, 82\% (dr > 20:1)]{\text{PhBCl}_2, i\text{-Pr}_2\text{NEt}}$  **109**

**109**  $\xrightarrow[\text{MeOH/THF (1:2), -78 \text{ to } 0^\circ\text{C}, 78\%]{\text{NaBH}_4, \text{Et}_2\text{BOMe}}$  **110**

**110**  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}, 78\% \text{ over 2 steps}]{1) \text{ CSA, CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}; 2) \text{ TBSOTf, 2,6-lutidine}}$  **20**

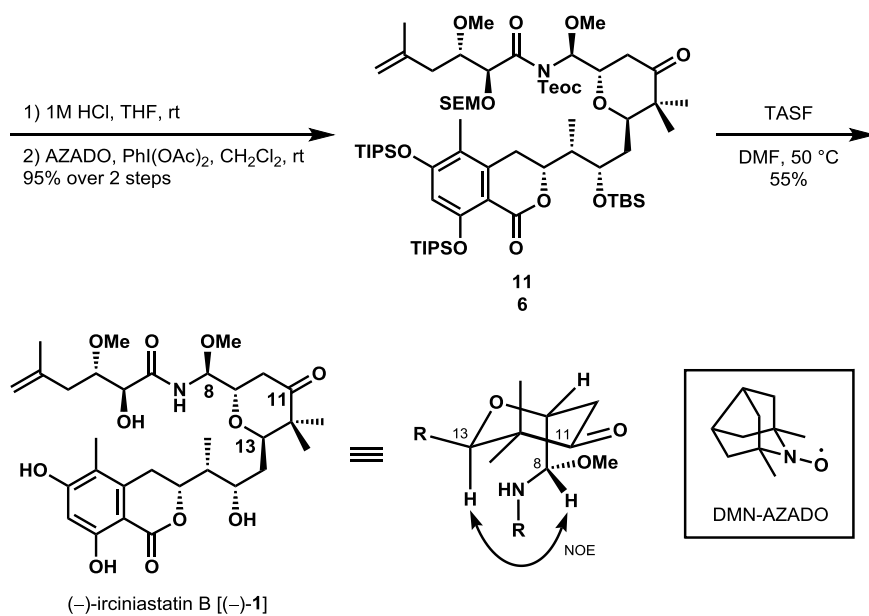
**20**  $\xrightarrow[\text{MeOH, rt, 95\%]{\text{H}_2, \text{Pd/C}}$  **111**

**111**  $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN/pH7 buffer (2:1), rt, 81\%]{\text{DMN-AZADO}^+\text{BF}_4^-, \text{NaClO}_2}$  **21**

**21**  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}]{\text{TESOTf, 2,6-lutidine}}$  **112**

**112**  $\xrightarrow[\text{toluene, } 100^\circ\text{C}, 86\% \text{ over 2 steps}]{1) \text{ EtOCOCl, NMM, THF; NaN}_3, \text{H}_2\text{O, } -20^\circ\text{C}; 2) \text{ TMS(CH}_2)_2\text{OH}}$  **113**

**113**  $\xrightarrow[\text{4A MS, THF, } -78^\circ\text{C to } -60^\circ\text{C}, 47\% \text{ over 2 steps (91\% BRSM)}]{\text{LHMDS}}$  **115**



Scheme 1-12. Irciniastatin B (**1**) の全合成

合成した (-)-irciniastatin B の生物活性試験は、筑波大学・臼井研究室にて行われた。本節に記載する結果は全て臼井研究室にて得られたものである。

#### 1. 合成した irciniastatin 類の細胞増殖阻害活性評価

臼井らは、今回著者が合成した irciniastatin B と、以前に当研究室の渡辺により合成された irciniastatin A を用いて、種々の腫瘍細胞に対する増殖阻害活性評価を行った。評価方法として、細胞内脱水酵素活性の計測を行う WST-8 法が用いられた。

その結果、合成した (-)-irciniastatin B [(-)-**1**] および (+)-irciniastatin A [(+)-**8**] は両者ともに強い抗腫瘍活性を有していることが判明した (Table 1-4)。

	IC <sub>50</sub> (nM)			
	HeLa	3Y1	MCAS	SKOV3
Irciniastatin A	0.49 ± 0.10	1.24 ± 0.40	1.36 ± 0.37	0.34 ± 0.03
Irciniastatin B	0.25 ± 0.02	0.41 ± 0.04	0.61 ± 0.08	0.16 ± 0.00

Table 1-4. Irciniastatin 類の抗腫瘍活性評価試験

#### 2. Irciniastatin B のタンパク質合成阻害活性評価

以前に臼井らは、類縁体である irciniastatin A の主な作用機序がタンパク質合成阻害であることを見出していた<sup>12</sup>。これは、総論で示した他の pederin family に分類される化合物と同様の結果である。そこで、今回合成した irciniastatin B の作用機序についても興味を持たれた。

HeLa 細胞および 3Y1 細胞に対する irciniastatin B (**1**) のタンパク質合成阻害活性を評価したところ (Table 1-5)、それぞれの細胞に対する阻害濃度は先に示した細胞毒性阻害濃度と (Table 1-4) と非常に近い値であることが判明した。

	IC <sub>50</sub> (nM)	
	HeLa	3Y1
Irciniastatin A	3.84 ± 0.13	3.05 ± 0.33
Irciniastatin B	0.98 ± 0.06	0.71 ± 0.04

Table 1-5. Irciniastatin 類のタンパク質合成阻害活性

タンパク質合成阻害剤は、一般的に適切な濃度を選ぶと、細胞周期進行を G1 期で停止させることが知られている。そこで irciniastatin B に関しても、3Y1 細胞の細胞周期に及ぼす影響を調査した。その結果、irciciniastatin 類を用いた処理を行うことで G1 期細胞の蓄積が観測された (Table 1-6, 2C が G1 期を表す)。よって、irciniastatin B の主な作用機序についても、タンパク質合成阻害であることが強く示唆された。

先に示したように、irciniastatin A および B は構造類似性が非常に高いものの、ヒト癌細胞の種類により顕著な活性差を発現することが報告されている。本知見は、そのような活性差はそれぞれの化合物の作用機序が根本的に異なっていることに起因するものではないということを示唆する結果である。

	Concentration (nM)	DNA content (%)		
		2C	2-4C	4C
Control	0.0	63.7	25.6	10.7
Irciniastatin A	1.0	78.5	15.5	6.0
Irciniastatin B	0.3	77.0	16.9	6.1

Table 1-6. 3Y1 細胞内の DNA 量分布に対する irciniastatin 類の効果

### 3. Chemical footprinting 法を用いた合成化合物の結合標的の同定

Chemical footprinting 法は、タンパク質合成阻害作用を有する化合物がリボソームのどの部位に結合しているかを解析する、近年開発された手法である。化合物を投与したリボソームに対してメチル化を行い、メチル化されていない部位、すなわち化合物が結合している部位について解析を行うものである。Pederin family に属する化合物の 1 つである mycalamide B がリボソームの E site (A site から移動してきた、ペプチドを転移させた tRNA をリボソームから遊離させる部位) に結合することでタンパク質合成阻害活性を発現することが明らかとされている<sup>42</sup>。そこで臼井らは、irciniastatin A および B についても同様な解析を行うこととした。

E site に結合することが知られている cycloheximide (CHX) をポジティブコントロール化合物として、irciniastatin 類の解析を行った。その結果、irciniastatin A および B の両者ともリボソームの同一部位に結合していることが判明した。すなわち、各化合物およびジメチル硫酸で処理したリボソームを用い解析を行った結果、rRNA 中の C2765 (E site に相当する) においてメチル化が確認されなかった。(Figure 1-1, メチル化されることで逆転写が停止しバンドとして検出される)

本知見は、先に述べたような抗腫瘍活性の差が生じる要因が、それぞれの結合部位の違いによるものではないことを示唆する結果であると言える。

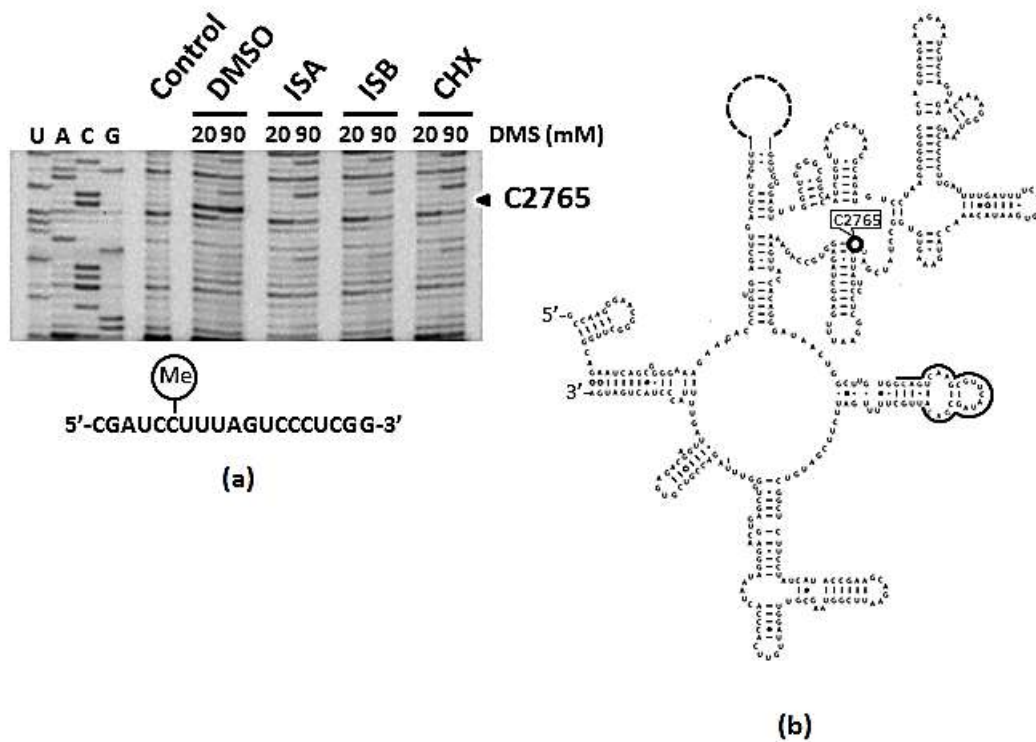


Figure 1-1. Irciniastatin 類を用いた chemical footprinting 試験

以上の結果から、今まで明らかにされていなかった irciniastatin 類の主な作用機序および結合部位の同定に成功した。強力かつ興味深い生物活性を有する irciniastatin 類の活性発現機構解明に向けた重要な知見となることが期待される。



## 第二章 エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発

### 第一節 反応基質とヘテロ原子求核剤に関する一般性の検証

著者は, 当研究室の渡辺により見出された 2,3-エポキシアルコールに対する位置選択的メタノリシス反応<sup>43</sup>, すなわちメタノール溶媒条件下に触媒量の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  および DTBMP を作用させることで 3-メトキシ-1,2-ジオール成績体を得る手法に潜在する合成化学的有用性に興味を抱いた. 本反応条件は, 様々なエポキシアルコール基質やヘテロ求核剤に対して幅広い一般性を有する「連続した不斉炭素-ヘテロ原子結合」の触媒的構築法になり得ると考え, その検証実験に着手した.

初めに, 適用可能な反応基質に関する検討を行った. まず, 市販の *trans*-2-hexen-1-ol から調製した 2,3-エポキシアルコール **117a** およびその保護体 **117b-f** を用いたメタノリシス反応を行った. その結果, 基質 **117a-d** において良好な収率および位置選択性にて所望の C3 位付加体を与えることが判明した (Table 2-1). この結果は,

Reaction scheme: 2,3-epoxyalcohol **117a-f** reacts with 20 mol %  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  and 20 mol % DTBMP in MeOH (0.5 M) at 60 °C to yield C3-OMe isomer (**118a-f**, *desired*) and C2-OMe isomer (**119a-f**, *undesired*).

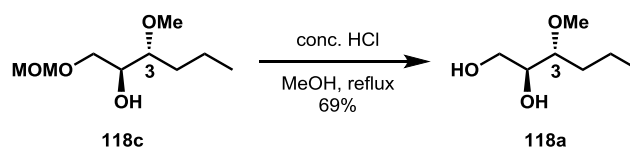
Entry	Substrate	Product	Time	Yield	Selectivity C3 / C2
1			1 h	93%	C3 only
2			7 h	85%	C3 only
3			9 h	83%	C3 only
4			13 h	88%	C3 only
5			6 h	83%	ND <sup>a</sup>
6			16 h	59%	ND <sup>a</sup>

a) Not determined.

Table 2-1. 2,3-エポキシアルコール保護体を基質として用いた検討

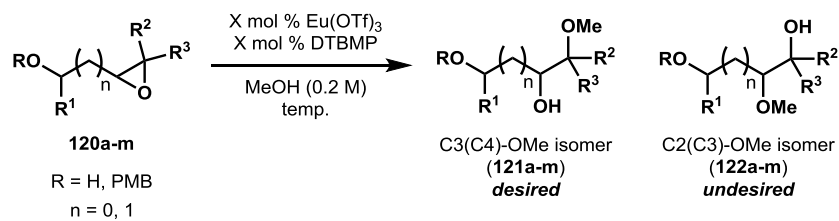
本反応の成績体である 1,2-ジオール化合物中の水酸基の区別化を可能とする点で有用であると言える。基質として TBS 保護体 **117e** および Ac 保護体 **117f** を用いた際は、保護基の脱保護が優先的に進行し、その後開環反応が進行した **118a** が得られることが判明した。

本検討で得られた (2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1,2-ジオール **118a**<sup>44</sup> は文献既知の化合物であり、各種スペクトルデータの一致から、その構造を確認した。また、MOM 保護体 **118c** に対する酸性条件での脱保護により得られた成績体が 1,2-ジオール **118a** の構造と一致したため、水酸基が保護された 2,3-エポキシアルコール基質を用いた際にも同様の位置選択的開環反応が進行していることを確認できた (Scheme 2-1)。

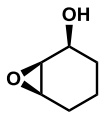
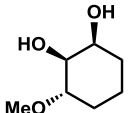
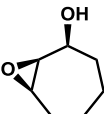
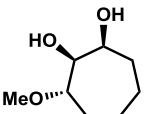
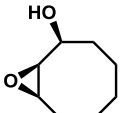
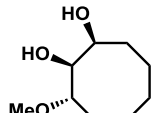
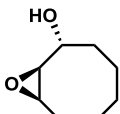
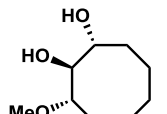


Scheme 2-1. MOM 保護体 **118c** の構造決定

続いて、種々の 2,3-エポキシアルコール基質を用いたメタノリシス反応を検討した (Table 2-2)。その結果、2,3-*cis*-エポキシアルコール (**120a**, **120b**) や 3 置換エポキシアルコール (**120c**, **120d**)、環状および鎖状第 2 級エポキシアルコール (**120h-l**) にも適用可能であることを確認した。さらに、本反応条件は 3,4-エポキシアルコール基質の場合においても良好な位置選択性を発現させることが判明した (entries 6-7)。これまで 3,4-エポキシアルコール単位に対する位置選択的開環反応は報告例が無く、本反応の初の例を見出したことになる<sup>45</sup>。また、水酸基とエポキシド酸素が *anti* 配置となっている環状第 2 級エポキシアルコール **120m** を用いた際、反応は進行しなかった (entry 13)。この結果から、反応の進行にはルイス酸と水酸基およびエポキシド酸素との厳密な二座配位の形成が必要であることが示唆された。



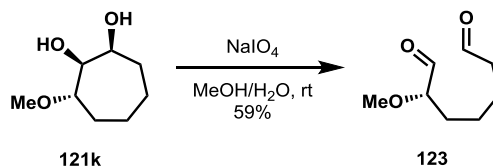
Entry	Epoxide	Product	Temp.	Time	Yield	Selectivity C3 / C2
1 <sup>a</sup>	 120a	 121a	60 °C	3 h	88%	12:1
2 <sup>a</sup>	 120b	 121b	60 °C	12 h	86%	25:1
3 <sup>a</sup>	 120c	 121c	30 °C	11 h	74%	C3 only
4 <sup>a</sup>	 120d	 121d	30 °C	4 h	87%	C3 only
5 <sup>a</sup>	 120e	 121e	60 °C	5 h	90%	4:1
6 <sup>a</sup>	 120f	 121f	rt	18 h	92%	14:1 <sup>d</sup>
7 <sup>a</sup>	 120g	 121g	rt	9 h	90%	12:1 <sup>d</sup>
8 <sup>b</sup>	 120h	 121h	60 °C	12 h	96%	C3 only
9 <sup>c</sup>	 120i	 121i	30 °C	24 h	64%	C3 only

10 <sup>c</sup>			rt	1 h	97%	C3 only
11 <sup>a</sup>			60 °C	6 h	85%	39:1
12 <sup>a</sup>			60 °C	44 h	65%	43:1
13 <sup>a</sup>			60 °C	44 h	NR <sup>e</sup>	ND <sup>f</sup>

a) 20 mol% Eu(OTf)<sub>3</sub>/DTBMP was used. b) 10 mol% Eu(OTf)<sub>3</sub>/DTBMP was used. c) 5 mol% Eu(OTf)<sub>3</sub>/DTBMP was used.  
d) Selectivity of C4/C3 regioisomer. e) No reaction. f) Not determined.

Table 2-2. メタノリシス反応における基質一般性に関する検討

なお、本検討で得られた環状 1,2-ジオール **121k** に対する過ヨウ素酸ナトリウムによる 1,2-ジオール単位の酸化開裂を行ってジアルデヒド **123** へと導き、その構造を確認した (Scheme 2-2).



Scheme 2-2. **121k** に対する酸化開裂反応

本反応条件が種々のエポキシアルコール基質に適用可能であることを確認したので、次に求核剤の種類に関する一般性の精査を目的に検討を行った。以前に渡辺は、各種アルコールおよびチオールを溶媒量用いることで、良好な収率と位置選択性にて所望の C3 位付加体を与えることを報告していた<sup>43</sup>。しかしながら、溶媒量での求核剤の利用は、求核剤の適用範囲を狭めてしまう要因となるため、不活性溶媒中で求核剤の当量を抑えた反応条件への展開を目指し検討を行った。その結果、溶媒としてトルエンを用い、求核剤を 5 当量にまで減じた場合においても同等の収率および位置選択性が得られることを見出した (Table 2-3)。

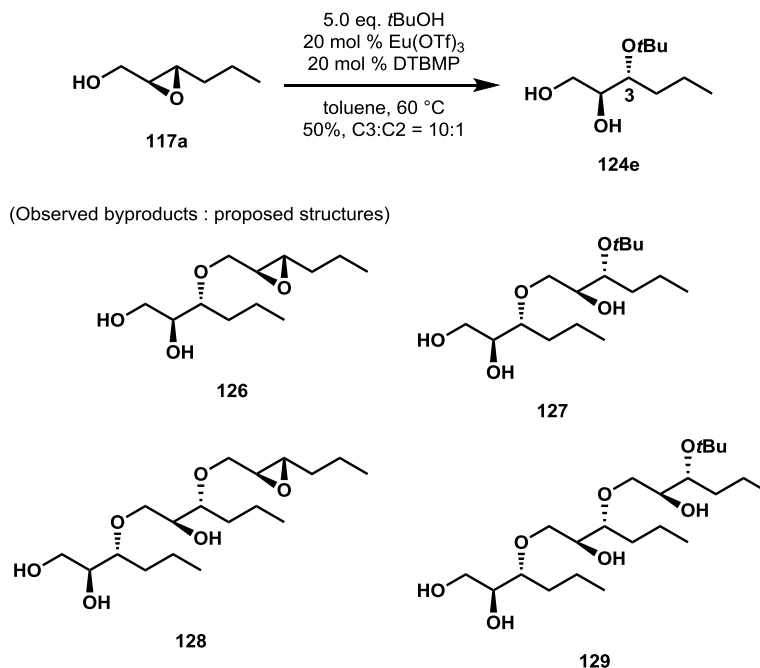
なお、本検討で得られた (2*S*,3*R*)-3-イソプロポキシ-1,2-ジオール **124b**<sup>20</sup>, (2*S*,3*R*)-3-ベンジルオキシ-1,2-ジオール **124c**<sup>46</sup>, (2*S*,3*R*)-3-アリルオキシ-1,2-ジオール **124d**<sup>20</sup>, および (2*S*,3*R*)-3-フェニルチオ-1,2-ジオール **124g**<sup>47</sup> は文献既知の化合物であったため、各種スペクトルデータの一致から、その構造を確認した。

一方、嵩高い求核剤である *tert*-ブチルアルコールを用いた際に、収率は中程度に留まった (entry 5)。本反応を TLC で追跡した際に、高極性側に複数のスポットが観測されたため、粗生成物に対する ESI-MS を用い

た解析を行った。その結果、エポキシアルコール基質 **117a** の二量化体 **126** と三量化体 **128**、およびそれらに *tert*-ブチルアルコールが付加した化合物 **127**, **129** の存在を示唆する分子イオンピークを観測した (Scheme 2-3)。本反応条件において、添加した求核剤の反応性が低い場合には、基質が求核剤として作用することで二量化・三量化が進行してしまうという知見を得た。

<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; width: fit-content;"> condition A: Nucleophile (0.2 M)  condition B: Nucleophile (5.0 eq.), toluene (0.2 M) </div>			condition A		condition B	
Entry	NuH	Product	Yield	Selectivity C3 / C2	Yield	Selectivity C3 / C2
1	MeOH	 <b>124a</b>	93%	C3 only	81%	45:1
2	<i>i</i> PrOH	 <b>124b</b>	93%	25:1	83%	25:1
3	BnOH	 <b>124c</b>	91%	25:1	78%	30:1
4	AllylOH	 <b>124d</b>	98%	25:1	83%	25:1
5	<i>t</i> BuOH	 <b>124e</b>	48%	13:1	50%	10:1
6	PrSH	 <b>124f</b>	91%	C3 only	85%	C3 only
7	PhSH	 <b>124g</b>	80%	15:1	78%	25:1

Table 2-3. 種々の酸素・硫黄求核剤を用いた検討



Scheme 2-3. 位置選択的開環反応における副生成物の解析

不活性溶媒条件においても同様の反応が進行するという実験結果は、適用可能な求核剤の種類の大幅な拡張へとつながる知見であると考えた。そこで、ヘテロ求核剤の適用範囲を精査する目的で、窒素求核剤を用いた検討に着手した。

窒素求核剤を用いた 2,3-エポキシアルコールに対する位置選択的開環反応は、生物活性化合物に多く見られるビシナルアミノアルコール単位の構築を可能とする点で有用である。しかし、アミン求核剤を用いた際には、ルイス酸との酸-塩基相互作用が起きることから、酸素求核剤の場合よりも挑戦的な課題であると言える。代替法として、アミン等価体としてアジド基を導入する手法が報告されているものの<sup>20</sup>、爆発性を有する試薬を使用する点や、アジド基の還元反応が必要となる点が問題として挙げられた。

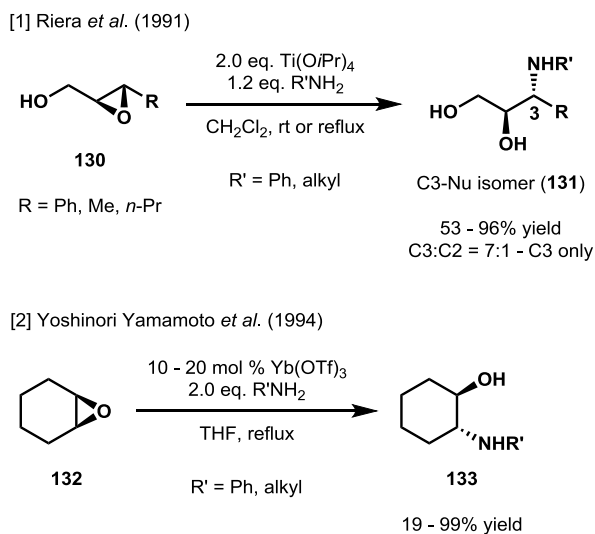
アミン求核剤を用いる、エポキシドの開環反応に関する先行研究の代表例を以下に示す。1991 年に Riera らにより、ルイス酸として 2 当量の  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  を用いることで脂肪族アミン求核剤による 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応が報告された (Scheme 2-4 [1])<sup>48</sup>。本報告は位置選択的アミノリシス反応の唯一の前例であるが、等モル量以上の  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  を使用するため、

- ・ 後処理に煩雑な操作を必要とする点
- ・ 厳密な無水条件を要するためバルクスケール合成への適用が困難である点
- ・ 基質一般性に乏しい点 (Sharpless らは、保護された 2,3-エポキシアルコール基質では反応が進行しないことを報告している<sup>20</sup>)

において課題を残していた。

また、ランタノイド塩をルイス酸として用いた前例として、1994 年に山本らにより報告された、触媒量の  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  を用いる単純エポキシドのアミノリシス反応が挙げられるが、2,3-エポキシアルコール基質をはじめ

とする非対称性エポキシドに対する位置選択的開環反応については検討が成されていなかった (Scheme 2-4 [2])<sup>49</sup>.

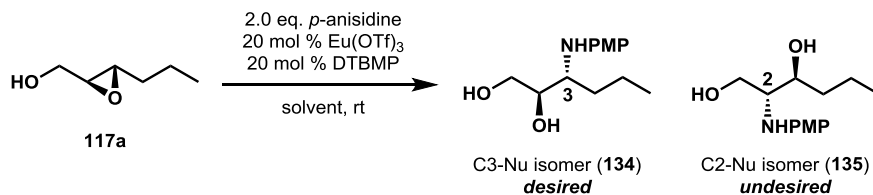


Scheme 2-4. エポキシドに対するアミノリシス反応の例

著者は、これまで検討を重ねてきた  $\text{Eu}(\text{OTf})_3/\text{DTBMP}$  触媒系を用いる反応条件を、アミン求核剤による 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応へと展開するべく、検討を開始した。

検討開始に際し、アミン求核剤として、脂肪族アミンに比べルイス酸の不活性化能が低いと考えられる芳香族アミンの一種である *p*-アニシジンを選択した。2,3-エポキシアルコール **117a** を基質とし、トルエン溶媒中、2 当量の *p*-アニシジン存在下に触媒量の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  と DTBMP を作用させた結果、所望の 3-アミノ-1,2-ジオール成績体 **134** が良好な収率および位置選択性 (90%, C3:C2 = 10:1) にて得られることが判明した (Table 2-4, entry 1)。そこで、位置選択性のさらなる向上を期待して反応溶媒に関する検討を行ったが、トルエンよりも良い結果を与える溶媒は見出せなかった (entries 2-8)。このような検討の最中、アミン求核剤を用いた反応においては、これまで塩基性添加剤として用いてきた DTBMP は不要であることを見出し、その際に最も高い位置選択性を与えた (entry 10)。この結果に関して、窒素求核剤とルイス酸との相互作用が酸素求核剤の場合と比べて小さいためにトリフルオロメタンスルホン酸の発生が抑えられている点、窒素求核剤が有する塩基性によりトリフルオロメタンスルホン酸が捕捉されている点の 2 つを考察している。

なお、本検討で得られた (2*R*,3*R*)-3-メトキシフェニルアミノ-1,2-ジオール **134**<sup>23</sup> は文献既知の化合物であったため、各種スペクトルデータの一致から、その構造を確認した。



Entry	Solvent	Time	Selectivity C3 / C2
1	toluene	5.5 h	10 : 1
2	CH <sub>3</sub> CN	5.5 h	3 : 1
3	DCM	5.5 h	7 : 1
4	PhCF <sub>3</sub>	7 h	7 : 1
5	DMF	1 h	no reaction
6	THF	9 h	6 : 1
7	AcOEt	9 h	6 : 1
8	chlorobenzene	5 h	3 : 1
9 <sup>a</sup>	toluene	30 min	10 : 1
10 <sup>b</sup>	toluene	5 h	33 : 1
11 <sup>a,b</sup>	toluene	1 h	10 : 1

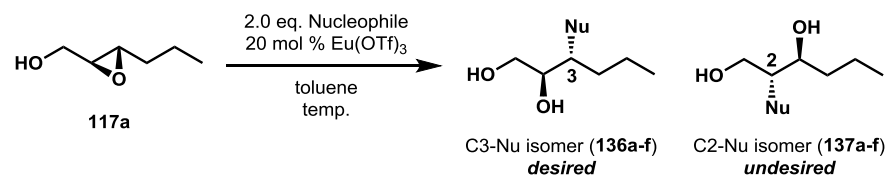
a) The reaction was conducted in 60 °C.

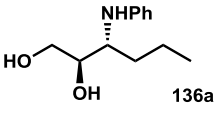
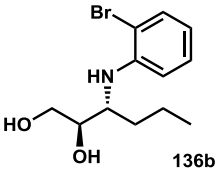
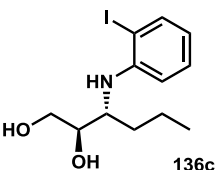
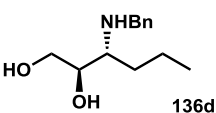
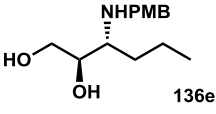
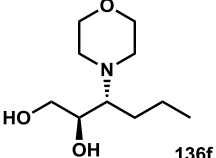
b) The reaction was conducted without DTBMP.

Table 2-4. 窒素求核剤を用いた位置選択的開環反応における最適条件の探索

続いて、得られた最適条件の窒素求核剤に関する一般性の検証を行った (Table 2-5). その結果、各種芳香族アミンを用いた場合に、室温条件下において良好な収率および位置選択性を与えることが分かった (entries 1-3). さらに、本反応条件は脂肪族アミンの付加反応にも適用可能であることが判明した (entries 4-6). これら脂肪族アミンを求核剤として用いた場合は、室温では反応が進行せず、60 °C へと加温することで反応が進行し、数時間で原料が消失した. 一般的に芳香族アミンよりも、脂肪族アミンの方がより高い塩基性と求核性を有しているため、脂肪族アミンが酸-塩基相互作用により Eu(OTf)<sub>3</sub> のルイス酸性を減弱させてしまっていることが原因と考えられる.





Entry	Product	Temp.	Time	Yield	Selectivity C3 / C2
1	 <b>136a</b>	rt	7 h	90%	25:1
2	 <b>136b</b>	rt	6 h	88%	20:1
3	 <b>136c</b>	rt	6 h	87%	26:1
4 <sup>a</sup>	 <b>136d</b>	60 °C	2 h	88%	9:1
5 <sup>a</sup>	 <b>136e</b>	60 °C	3 h	85%	7:1
6 <sup>b</sup>	 <b>136f</b>	60 °C	40 min	81%	3.6:1

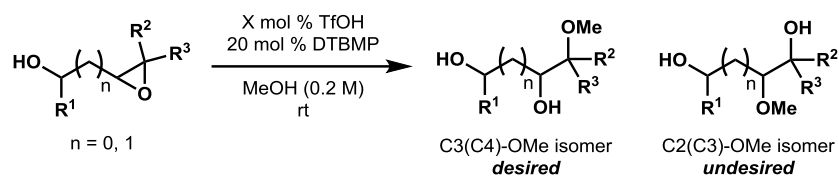
a) The ratio was determined after Boc protection. b) The ratio was determined after acetylation.

Table 2-5. 種々の窒素求核剤を用いた検討

以上述べてきた通り， $\text{Eu}(\text{OTf})_3/\text{DTBMP}$  触媒系を用いる 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応が，多様な基質および求核剤に適用可能であることを示した．ここで，本反応における位置選択性の発現機構の解明に向けた検討を行った．

2,3-エポキシアルコール単位に対する酸性条件での開環反応において位置選択性が発現する理由として，アルコール酸素原子由来の誘起効果によって C2 位の反応性が低下することにより，相対的に C3 位の反応性が高まり位置選択性が発現している可能性も考えられた<sup>20d</sup>．そこで，二座配位を形成しないブレンステッド酸を用いた開環反応について検討を行った (Table 2-6)．ルイス酸として触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸を用いメタノリシス反応を行った結果，僅かながら位置選択性の発現が観察された (entries 1-2)．また，アルコール酸素原子由来の誘起効果が減弱していると考えられる 3,4-エポキシアルコール **120f** および **120g** を基

質として用いた際には、位置選択性はほとんど発現しなかった (entries 3-4). 以上の結果から、高い位置選択性の発現には、ルイス酸と水酸基およびエポキシド酸素との厳密な二座配位の形成が重要な役割を果たしていることが示唆された。



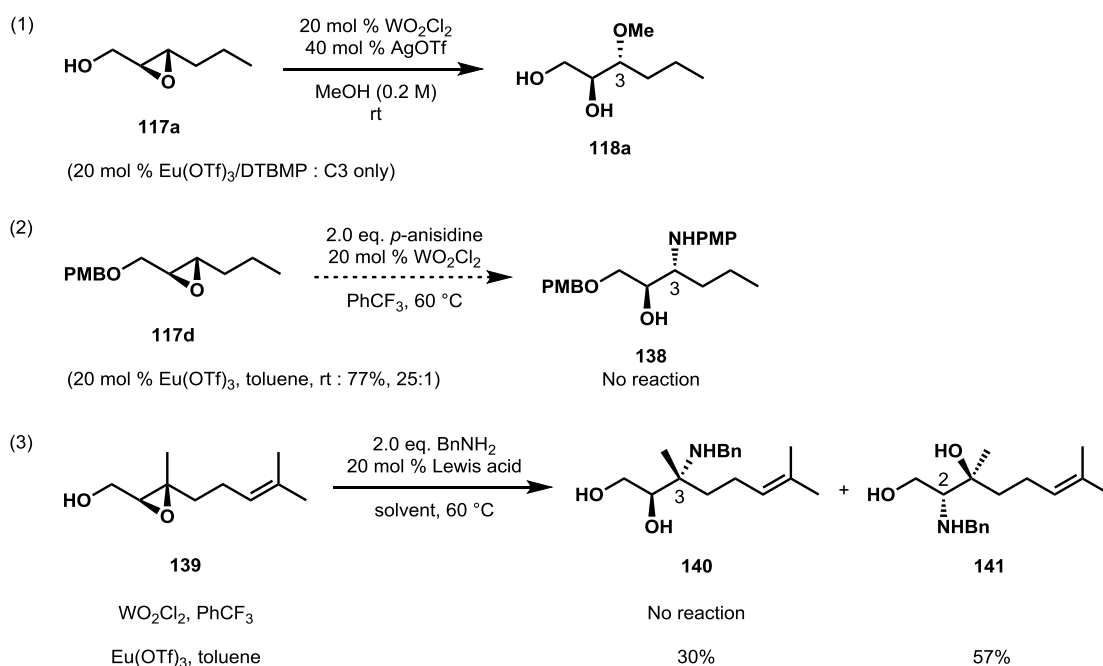
Entry	Epoxide	X	Selectivity C3 / C2
1	 117a	40	3:1
		10	No reaction
2	 120a	40	3.6:1
3	 120f	40	1.4:1
4	 120g	40	1.4:1

Table 2-6. プレンステッド酸触媒を用いたメタノリシス反応

## 第二節 タングステン触媒を用いる山本条件との比較検討

本研究の遂行中、山本らにより、タングステン触媒存在下における 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応が報告された (Scheme 0-7)<sup>23</sup>。著者が今回独自に見出した  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  を用いる触媒条件は、基質適用性という観点で、山本らにより報告されたタングステン触媒を用いる条件を凌駕すると考えられたため、その実証を目的とした対照実験を行った。その結果、以下に示す 3 つの特長を見出すことができた (Scheme 2-4)。

- (1) 山本らによる条件では、メタノリシス反応条件において位置選択性の大幅な低下が見られた。
- (2) 山本らによる条件では、アルコール保護体基質 **117d** において反応が進行しなかった。基質のルイス酸に対する配位能が低下したためと考察される。
- (3) 山本らによる条件では、求核剤として脂肪族アミンを用いた場合に反応が進行しなかった。すなわち、ゲラニオール由来の 3 置換エポキシアルコール **139** に対し、求核剤としてベンジルアミンを用いた位置選択的開環反応を行った際、ルイス酸として  $\text{WO}_2\text{Cl}_2$  を用いた場合は反応が進行しなかったものの、 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  を用いた際に反応は円滑に進行した。しかしながら  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  を用いた場合においても、反応は完結したが、位置選択性に関しては満足 of いく結果を与えなかった。今回の検討によって、著者が開発した反応条件は、一般にその構築が難しいとされている「含窒素不斉第四級炭素」の新規構築手法となり得ることが示唆された。



Scheme 2-4. タングステン触媒を用いる条件との比較検討

### 第三節 炭素求核剤に関する検討

以上に示したように、Eu(OTf)<sub>3</sub>触媒を用いたエポキシアルコール類の位置選択的開環反応によって、様々なヘテロ求核剤の導入が可能となることを見出した。著者は、本触媒システムのさらなる有用性の拡張を企図し、炭素求核剤に関する検討を行うこととした。

2,3-エポキシアルコール **117a** に対し、触媒量の Eu(OTf)<sub>3</sub> 存在下、種々の炭素求核剤を作用させた (Table 2-7)。求核剤としてインドールおよびピロールを用いた際、良好な位置選択性にて C3 位付加体が得られたものの、収率は中程度に留まった (entries 1-2)。その際、酸素求核剤を用いた検討の際にも観測された、基質の二量化および三量化反応が併発していることを確認した (Scheme 2-1)。また、同様の複素環化合物である *N*-メチルインドールやフランを作用させた際には、付加反応は全く進行しなかった (entries 3-4)。

続いて、アリル化剤として汎用されているアリルトリメチルシランおよびアリルトリブチルすずを用いたが、この場合も付加反応は進行しなかった (entries 5-6)。これらアリル化剤よりも求核性が強いとされているケテンシリルアセタールを用いた際は、原料は消失したものの複雑な混合物を与え、主生成物の単離・構造解析は困難であった (entry 7)。粗生成物に対して ESI-MS を用いた解析を行った結果、付加反応に続く分子内閉環により生じたと考えられるラクトン **142f'** の存在を示唆する分子イオンピークが観測されたため、ケテンシリルアセタールの求核付加反応は進行しているものと考察している。

求核剤としてシアニ化カリウムを用いた際は、位置選択的に付加反応は進行するものの、反応の停止が観察された (entry 8)。この際得られる 3-シアノ-1,2-ジオール成績体は、ニトリル部位が様々な官能基へと変換可能な単位であることから有用な合成素子になると考え、収率および位置選択性の向上に向けてさらなる検討を行うこととした。

Entry	Nucleophile	Product	Yield	Selectivity C3 / C2
1	indole		42%	8:1
2	pyrrole		56%	6:1
3	N-Me indole		No reaction	-
4	furan		No reaction	-
5			No reaction	-
6			No reaction	-
7 <sup>a</sup>			many spots	
8 <sup>b</sup>	KCN		43%	7:1

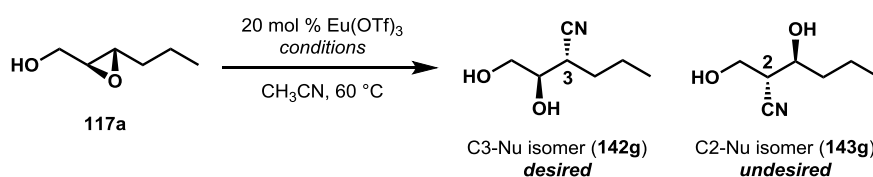
a) Compound **142f'** was detected by ESI-MS analysis.  
b) CH<sub>3</sub>CN was used as solvent.

Table 2-7. 種々の炭素求核剤を用いた位置選択的開環反応

先に得た結果 (Table 2-8, entry 1) を踏まえ、シアニドアニオンによる開環反応に関する詳細な検討を行った。求核剤としてトリメチルシリルシアニドおよびアセトンシアノヒドリンを用いた際には、開環反応は全く進行しなかった (entries 2-3)。

触媒量の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  存在下、シアン化カリウムのみを作用させた場合は、反応が途中で停止するという結果を得ていた (entry 1). これはシアン化カリウムがこれまで用いてきた求核剤と異なり、求核剤自身がプロトンソースとなる水素原子を持たないために、開環反応の進行により生じていると考えられるアルコキシド種のプロトン化が起らず、触媒回転が停止してしまっているものと考察した. そこで、成績体のプロトン化を促進するための添加剤の探索を行った. その際、シアニドアニオン ( $\text{pK}_a$  9.2) のプロトン化は起こさずに基質由来のアルコキシド種 ( $\text{pK}_a$  16~18) のプロトン化を行う必要があると考え、添加剤の選択を行った (entries 4-6). その結果、イミダゾール ( $\text{pK}_a$  14) の添加により反応が完結することを見出した (entry 6).

続いて、シアノ化剤のカウンターカチオンの効果について検討を行った (entries 6-9). シアノ化剤をシアン化ナトリウムおよびシアン化リチウムへと変更したところ位置選択性の向上が見られたことから、シアノ化剤由来のカウンターカチオンのエポキシド酸素原子に対する単座配位が、位置選択性の発現に影響を与えていることが示唆された (entries 7-8). そこで、求核剤としてエポキシド酸素原子への配位が起こらないカウンターカチオンを有するテトラブチルアンモニウムシアニドを用いたところ、位置選択性は大幅に向上し、望む C3 位付加体を単一の成績体として得ることに成功した (entry 9). なお、テトラブチルアンモニウムシアニドは市販されているものの、高い吸湿性を有することから、Wood らにより報告された手法に準じて反応系内で調製したものをを用いた<sup>50</sup>.



entry	conditions	yield	selectivity C3 / C2
1	KCN (4.0 eq.)	43%	7:1
2	TMSCN (4.0 eq.)	0% <sup>a</sup>	-
3	acetone cyanohydrin (4.0 eq.)	many spots	-
4	KCN (4.0 eq.), succinimide (1.0 eq.)	many spots	-
5	KCN (4.0 eq.), $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (1.0 eq.)	No reaction	-
6	KCN (4.0 eq.), imidazole (1.0 eq.)	81%	2:1
7	$\text{NaCN}$ (4.0 eq.), imidazole (1.0 eq.)	86%	12:1
8	$\text{LiCN}$ (4.0 eq.), imidazole (1.0 eq.)	72%	3:1
9 <sup>b</sup>	TBACN (3.0 eq.), imidazole (1.0 eq.)	92%	C3 only

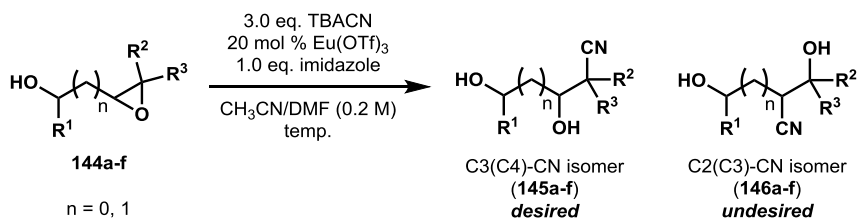
a) Only TMS-protected **117a** was observed after the reaction.

b) TBACN was prepared from  $\text{TBAPF}_6$  and  $\text{NaCN}$  in DMF at rt for 2 h.

Table 2-8. シアニドアニオンの位置選択的付加反応の開発に向けた検討

最適条件を見出すことができたため、基質一般性の検証を行った (Table 2-9). ヘテロ求核剤の際と同様にアルコール保護体への適用も可能であったものの、 $80\text{ }^\circ\text{C}$  への加温が必要であり、反応は途中で停止してしまった (entry 1). また、3,4-エポキシアルコールを基質として用いた際には反応が進行しなかった (entry 2).

続いて、本反応を鍵とした天然物の簡便合成を行った。市販の *trans*-3-octen-2-ol のエポキシ化体に対し本反応条件を適用することで 3-シアノ-1,2-ジオール **145e** を得た後 (entry 5), 塩基性条件下に過酸化水素を作用させることでニトリルを加水分解したのち, 続く酸性条件でのラクトン形成を行うことで, 抗菌活性天然物 blastmycinolactol (**38**) の 4 段階合成に成功した。合成した **38** の各種スペクトルデータおよび比旋光度は, 文献報告値と極めて良い一致を示した<sup>51</sup>。以上の結果から, 今回開発した 2,3-エポキシアルコールに対するシアノアニオンの位置選択的付加反応に関して, その有用性の一端を示すことができたと考えている。



Entry	Epoxide	Temp.	Yield	Selectivity C3 / C2
1	 144a	80 °C	55% (84% BRSM)	C3 only
2	 144b	80 °C	No reaction	-
3	 144c	60 °C	78%	4:1
4	 144d	60 °C	91%	C3 only
5	 144e	60 °C	70%	4:1

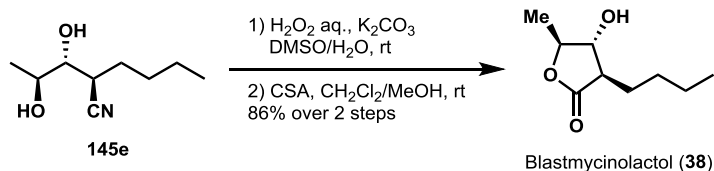
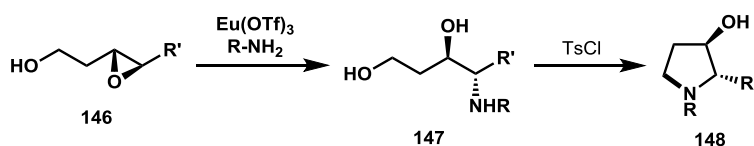


Table 2-9. 基質一般性の検証と blastmycinolactol (**38**) の合成

## 第一節 3-ヒドロキシピロリジン骨格の簡便構築と応用

総論で述べたように、3-ヒドロキシピロリジン骨格を有する化合物はこれまで自然界から数多く単離され、様々な生物活性を示すことが報告されているため、その合成法の開発は創薬化学的に重要な課題と位置付けられる。著者はこれまでの検討で得られた知見をもとに、多様な 3-ヒドロキシピロリジン類の効率的合成法へと展開できると考えた。すなわち、種々の 3,4-エポキシアルコール基質 (**146**) に対して、脂肪族アミンによる位置選択的開環反応を行うことで 4-アミノ-1,3-ジオール化合物 (**147**) へと導いた後、1 級水酸基の活性化を介した分子内閉環による 3-ヒドロキシピロリジン骨格 (**148**) を構築するというものである (Scheme 3-1).



Scheme 3-1. 3-ヒドロキシピロリジン化合物の合成計画

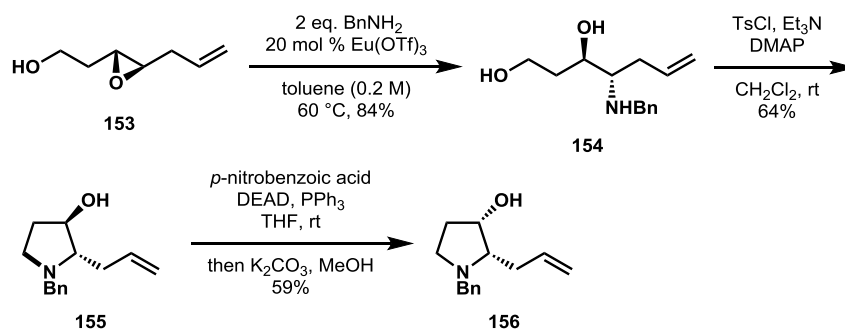
まず初めに、3,4-エポキシアルコール基質に対するアミン求核剤の位置選択的付加反応について予備的知見を得るべく検討を行った (Table 3-1). 3,4-エポキシアルコール **120f**, **120g** に対してトルエン溶媒条件下、触媒量の  $\text{Eu(OTf)}_3$  と 2 当量の *p*-アニシジンもしくはベンジルアミンを作用させた。その結果、*trans*-3,4-エポキシアルコール **120f** を用いた場合に位置選択性が発現することが判明した (entries 1-2). しかしながら、*cis*-3,4-エポキシアルコール **120g** を用いた場合には位置選択性が発現しないという結果を得た (entries 3-4).  $\text{Eu(OTf)}_3$  とアミン求核剤との相互作用によりルイス酸触媒の構造変化が起こり、そのものが *cis*-3,4-エポキシアルコール **120g** との二座配位を形成しにくくなっているものと考察している。本検討で得た知見を踏まえ、*trans*-3,4-エポキシアルコール基質を用いて以降の検討を行うこととした。



Entry	Epoxide	Product	Temp.	Selectivity C4 / C3	Yield	
1		 149f	rt	2:1	86%	
2		 150f	60 °C	2:1	93%	
3		 149g	rt	1:1	-	
4		 150g	60 °C	1:1	-	

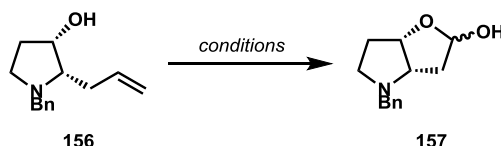
Table 3-1. 3,4-エポキシアルコール基質に対するアミノリシス反応

最初の合成標的として、様々なピロリジジナルカロイドの合成中間体として知られている Geissman-Waiss lactone (**53**) を設定し検討を開始した (Scheme 3-2). 市販の 1,5-hexadiene より 2 工程で導いた 3,4-エポキシアルコール **153** に対し、今回新たに開発した手法を適用させた. すなわちトルエン溶媒中、触媒量の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  存在下、2 当量のベンジルアミンを作用させることで位置選択的開環反応を惹起し、所望の 4-アミノ-1,3-ジオール成績体 **154** を高い収率にて得た. この工程における位置選択性の決定、および望まない C3 位付加体との分離は困難であったため、混合物のまま次の反応に用いた. **154** に対し小過剰量の塩化 *p*-トルエンスルホンルを作用させると、1 級水酸基の活性化と続く分子内閉環反応が起こり、目的の 3-ヒドロキシピロリジン骨格を有する **155** が良好な収率で得られることが判明した. なお、本工程において位置異性体との分離が可能となった. 以上のように、3,4-エポキシアルコールに対する窒素求核剤を用いた位置選択的開環反応と、続く分子内閉環反応との組み合わせにより、3-ヒドロキシピロリジン骨格が簡便に構築可能であることを見出した.



Scheme 3-2. 3-ヒドロキシピロリジン **155** の合成

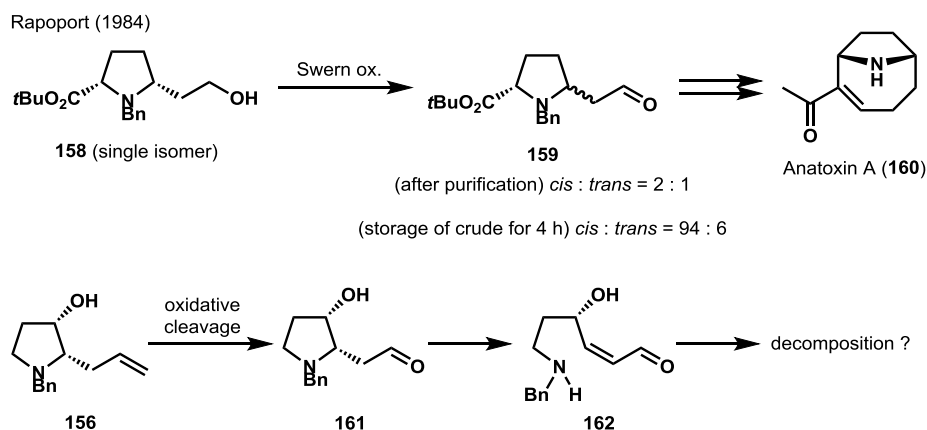
目的の中間体 **155** の合成に成功したので、さらなる変換について検討を行った。まず、3 位の水酸基を光延条件により立体反転させ、**156** へと導いた。次の工程である **156** に対する二重結合の酸化的開裂反応は、化合物中に電子豊富な窒素原子を有しているため、反応条件の検討が必要であった (Table 3-2)。一般的な Lemieux-Johnson 酸化条件に付したところ、基質は複雑に分解した (entry 1)。これは基質に存在する窒素原子が酸化を受けることに起因すると考え、ブレンステッド酸の添加により窒素原子を一時的に保護する条件を検討した (entries 2-4)。添加剤として酢酸を用いた場合に最も良い結果を与えたものの、その収率は 25%に留まった (entry 4)。Lemieux-Johnson 酸化の反応性を向上させることが知られている 2,6-lutidine の添加を試みたところ、収率は 57%まで改善された (entry 5)<sup>52</sup>。



Entry	Conditions	Results
1	OsO <sub>4</sub> (5 mol %), NaIO <sub>4</sub> (4.0 eq.), dioxane/H <sub>2</sub> O	many spots
2	OsO <sub>4</sub> (2 mol %), NaIO <sub>4</sub> (3.0 eq.), 3M HCl (2.0 eq.), CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	21%
3	O <sub>3</sub> , conc.HCl, EtOH, -78 °C then Zn	many spots
4	OsO <sub>4</sub> (5 mol %), NaIO <sub>4</sub> (4.0 eq.), AcOH (2.0 eq.), CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	25%
5	OsO <sub>4</sub> (5 mol %), NaIO <sub>4</sub> (4.0 eq.), 2,6-lutidine (2.0 eq.), dioxane/H <sub>2</sub> O	57%

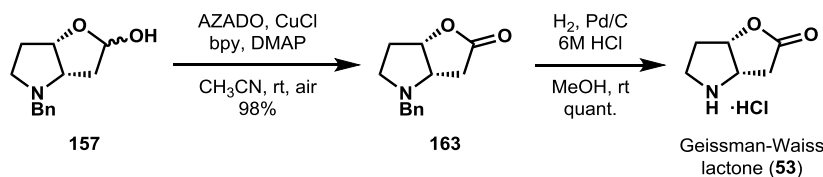
Table 3-2. **156** に対する二重結合の酸化的開裂反応の検討

本反応が低収率に留まる理由として、アルケン部の酸化的開裂により生成するアルデヒドの不安定性が挙げられる (Scheme 3-3)。Rapoport らは anatoxin A (**160**) の合成研究において、中間体であるβ-アミノアルデヒド **159** が不安定であり、かつ非常にエピメリ化しやすいことを報告している<sup>53</sup>。その要因として、レトロ Michael/Michael 反応の進行によるピロリジン環の分解機構が提唱されている。今回の合成に用いたピロリジン **156** 由来のアルデヒド **161** においても、同様の反応が進行するものと考えられる。実際に、分子内閉環によるラクトール形成が起きにくいと考えられる **155** を基質として酸化的開裂反応を行った場合には、基質が複雑に分解するのみであった。



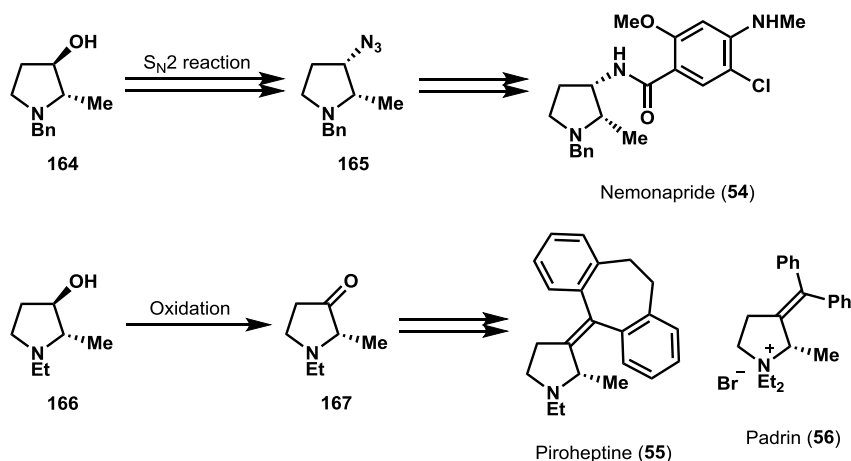
Scheme 3-3. β-アミノアルデヒド化合物の不安定性

得られたラクトール **157** に対する酸化反応は、当研究室で開発された AZADO/銅触媒系を用いるアミノアルコール類の空気酸化反応条件<sup>32</sup>に付すことで円滑に進行し、所望のラクトン **163** を与えた。そのものを酸性条件下での水素添加反応<sup>54</sup>に付すことで、目的の Geissman-Waiss lactone (**53**) を合成した (Scheme 3-4)。



Scheme 3-4. Geissman-Waiss lactone の合成

続いて、3-ヒドロキシピロリジン骨格を利用した生物活性化合物の合成研究に着手した。具体的には、3 位水酸基を足がかりとした官能基変換を鍵とする 3 種の医薬品合成を計画した (Scheme 3-5)。すなわち、求核置換反応による立体反転を伴う窒素原子の導入により、統合失調症治療薬である nemonapride (**54**) が合成できると考えた。また、水酸基のケトンへの酸化と続く炭素求核剤の付加反応により、パーキンソン病治療薬である piroheptin (**55**) および抗コリン性鎮痙剤である padrin (**56**) が合成できると考えた。

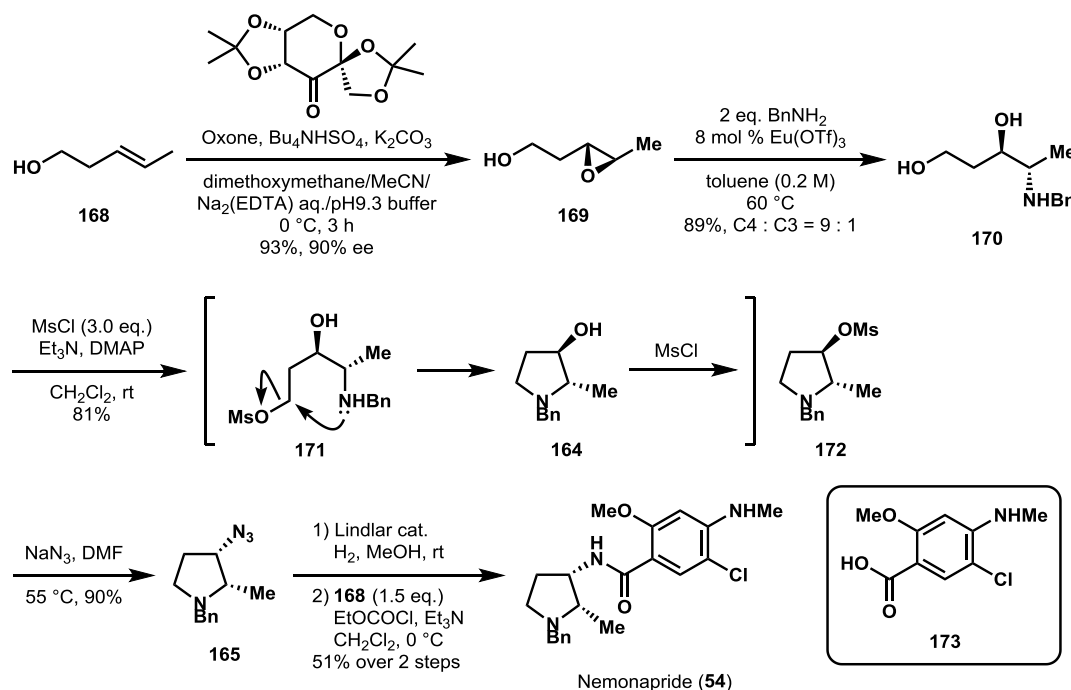


Scheme 3-5. 3 位置換ピロリジン含有医薬品の合成計画

まず初めに、nemonapride (**54**) の不斉合成研究に着手した (Scheme 3-6)。最初の工程である *trans*-3-penten-1-ol (**168**) に対する不斉エポキシ化は、Shi らにより報告された条件<sup>55</sup>を適用することで円滑に進行し、90% ee の光学純度にて 3,4-エポキシアルコール **169** を得た。そのものに対し、今回開発した位置選択的開環反応を適用させた。すなわち、8 mol % の Eu(OTf)<sub>3</sub> 存在下、求核剤としてベンジルアミンを用いることで、所望の 4-アミノ-1,3-ジオール **170** を高い収率かつ位置選択性 (C4:C3 = 9:1) にて得ることができた。

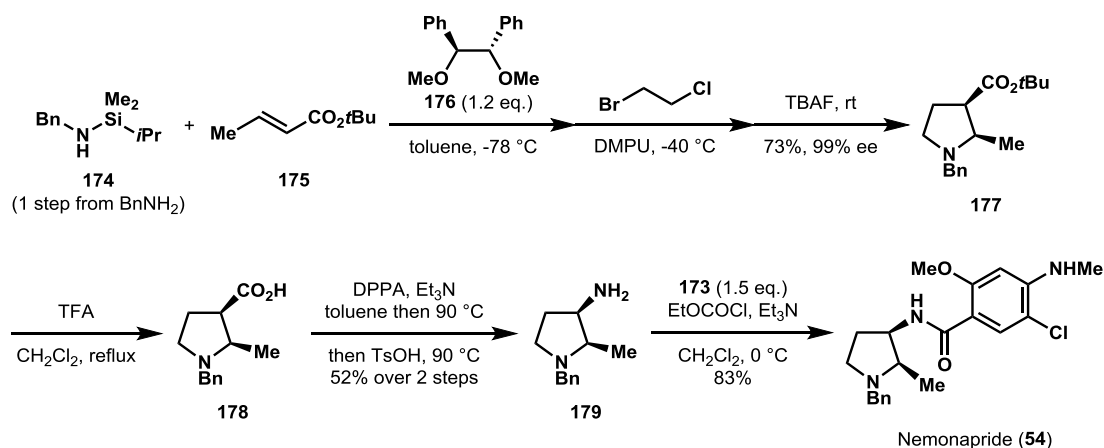
得られた **170** を用いた分子内閉環反応の検討を行った。閉環後に C3 位での求核置換反応を計画していたため、1 位および 3 位の水酸基の一挙活性化を試みた。**170** に対し 3 当量の塩化メタンスルホニルを作用させたところ、分子内閉環と 3 位水酸基のメシル化が進行し、目的のピロリジン **172** が良好な収率で得られた。

ピロリジン **172** に対し、アジ化ナトリウムを作用させることで求核置換反応が進行し、アジド **165** を高収率にて合成した。なお、得られたアジド **165** は Wei らによって nemonapride (**54**) の合成中間体として報告されている化合物<sup>56c</sup> と同一であり、各種スペクトルデータの文献値との一致を確認した。その後の合成は Wei らの手法を参考に行った。すなわち、**165** のアジド基を Lindlar 還元条件によりアミンへと変換したのち、精製することなく芳香族カルボン酸 **173** とのカップリング反応に付すことで、51%の収率で目的の nemonapride (**54**) を得た。以上の結果から、6 工程・総収率 31%にて nemonapride (**54**) の不斉合成を達成した。



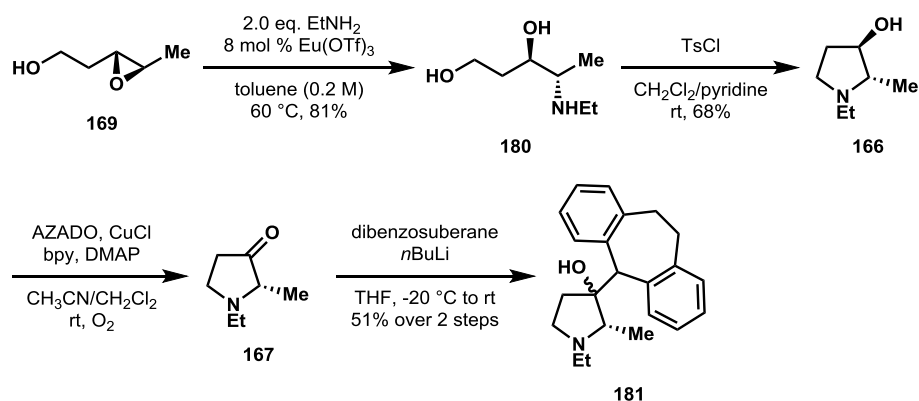
Scheme 3-6. 統合失調症治療薬 nemonapride (**54**) の不斉合成

Nemonapride (**54**) はこれまでに 4 例<sup>56</sup>の不斉合成が報告されているものの、それらは工程数および収率に改善の余地を残していた。富岡らにより最も短い工程数での合成法<sup>56d</sup>が報告されているが (Scheme 3-7)、今回開発した新規合成法は、それに匹敵する効率性と簡便性を持った合成経路であると言える。



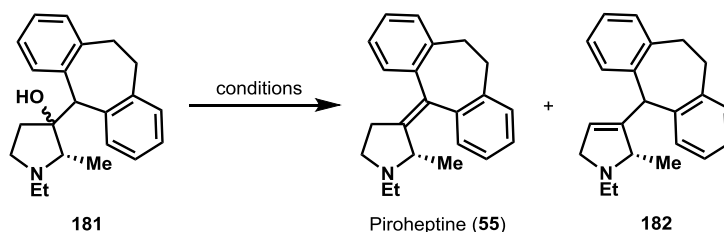
Scheme 3-7. 富岡らによる nemonapride (**54**) の不斉合成

続いて、piroheptine (**55**) の合成に向けた検討を行った (Scheme 3-8). まず nemonapride (**54**) の合成時と同様に、3,4-エポキシアルコール **169** に対する、求核剤としてエチルアミンを用いた位置選択的開環反応を行い、4-アミノ-1,3-ジオール **180** を合成した. 得られた **180** に対し 1.1 当量の塩化 *p*-トルエンスルホニルを作用させ、3-ヒドロキシピロリジン **166** へと導いた. 続く 3 位水酸基の酸化反応は、当研究室で開発された AZADO/銅触媒系を用いるアミノアルコール類の空気酸化反応条件<sup>32</sup>に付すことで円滑に進行し、ケトン **167** を得た. なお本酸化反応は、汎用されている手法である Dess-Martin 酸化および Swern 酸化条件では進行しないことを確認している. また、ケトン **167** は不安定であったため、精製することなく次の反応に用いた. Dibenzosuberane に対しリチオ化を行った後にケトン **167** を滴下することで求核付加反応が進行し、3 級アルコール **181** が得られた.



Scheme 3-8. 3 級アルコール **181** の合成

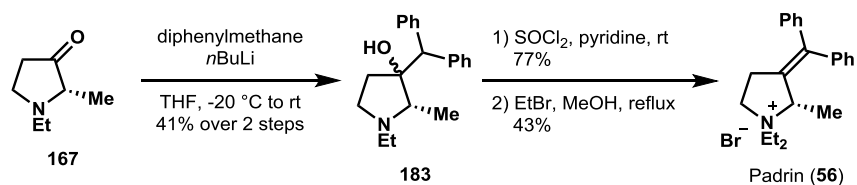
続いて、**181** を用いた脱水反応の検討を行った (Table 3-3). Piroheptine (**55**) の合成報告例<sup>57</sup>に準じ、トルエン溶媒中 *p*-トルエンスルホン酸を作用させ加熱還流を行ったところ、望みの piroheptine (**55**) とその異性体 (**182**) が分離困難な混合物として得られた (entry 1). 種々の脱水条件について検討を行った結果、ピロリジン溶媒中塩化チオニルを作用させた際に、**55** が単一の成績体として得られることを見出した (entry 4). 以上の結果から、6 工程・総収率 23%にて piroheptine (**55**) の合成を完了した.



Entry	Conditions	Results
1	<i>p</i> TsOH·H <sub>2</sub> O, toluene, reflux	<70% ( <b>55</b> : <b>182</b> = 1:1)
2	HCO <sub>2</sub> H, 100 °C	No reaction
3	MsCl, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	No reaction
4	SOCl <sub>2</sub> , pyridine, rt	88% ( <b>55</b> only)

Table 3-3. 脱水条件の検討による piroheptine (**55**) の合成

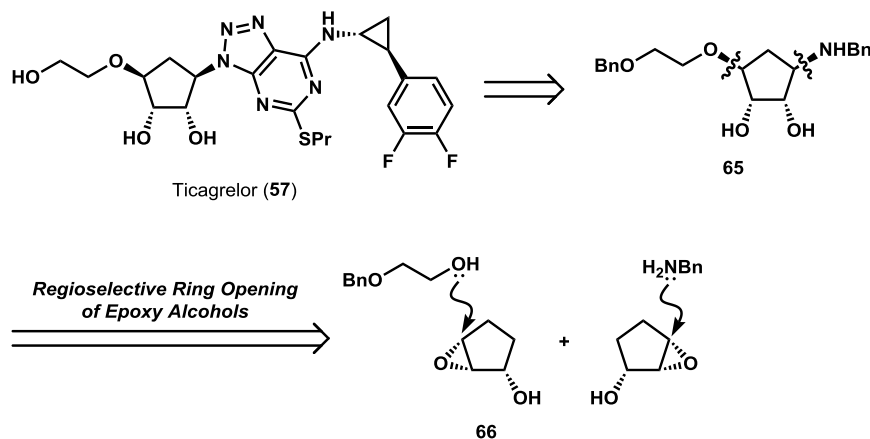
先の検討で得た知見をもとに、padrin (**56**) の合成を行った (Scheme 3-9). ケトン **167** に対してリチオ化したジフェニルメタンを作用させることで、3 級アルコール **183** を得た. 続いて脱水反応と 4 級アンモニウム塩の形成を行い、padrin (**56**) の合成を完了した. 以上の検討から、3,4-エポキシアルコール単位に対する窒素求核剤を用いた位置選択的開環反応と、AZADO/銅触媒系を用いる空気酸化反応の組み合わせが、含窒素生物活性化合物の合成に対し極めて有効な手法であることを実証できたと考えている.



Scheme 3-9. Padrin (**56**) の合成

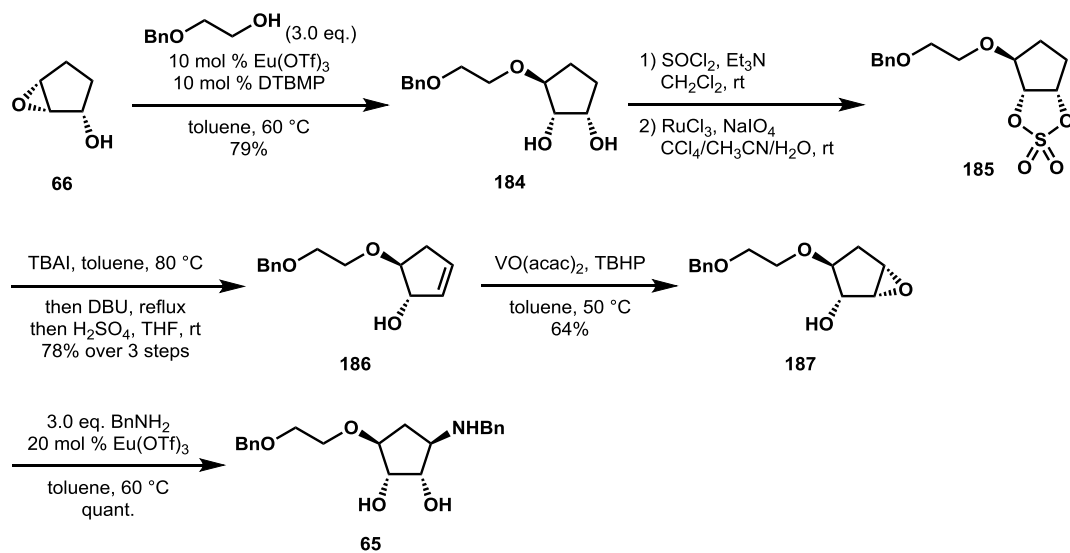
## 第二節 新規抗血小板薬 ticagrelor の形式合成

総論で述べたように、著者は ticagrelor (**57**) が有する四置換シクロペンタン骨格は、今回開発した手法を用いることで簡便に構築可能であると期待した。具体的には、合成中間体である **65** に存在する 2 つの炭素-ヘテロ結合を逆合成的に切断し、環状第 2 級エポキシアルコールに対する位置選択的開環反応を二度行うことによる本骨格の構築を計画した (Scheme 3-10)。



Scheme 3-10. Ticagrelor (**57**) の逆合成解析

まずは本合成計画の有効性を確かめるべく、ラセミ体での合成を行うこととした。市販の 2-シクロペンテンオンから 2 工程で調製可能な 2,3-エポキシアルコール (**66**) を出発原料として検討を開始した (Scheme 3-11)。 **66** に対して、触媒量の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  および求核剤としてベンジルオキシエタノールを用いた位置選択的開環反応を行うことで、良好な収率にて開環体 **184** を得た。本反応において、望まない位置異性体は全く生成しなかった。ジオール **184** に対して塩化チオニルを作用させ環状スルホキシドとしたのち、酸化条件に付すことでスルホン **185** へと導いた。続いてヨウ化物イオンによる環状スルホンの開環を行ったのち、DBU 存在下に加熱還流条件に付すことで E2 脱離反応を進行させ、反応完結後に酸を用いた処理を行うことで、所望のアリルアルコール **186** を合成することに成功した。そのものをエポキシ化条件に付すことで **187** としたのち、二度目の位置選択的開環反応を行った。すなわち、触媒量の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  および求核剤としてベンジルアミンを用いることで、開環体 **65** が定量的、かつ完璧な位置選択性にて得られた。合成した **65** の各種スペクトルデータは文献値<sup>58</sup>と良い一致を示したことから、6 工程・総収率 34%にて ticagrelor (**57**) の形式合成を達成した。

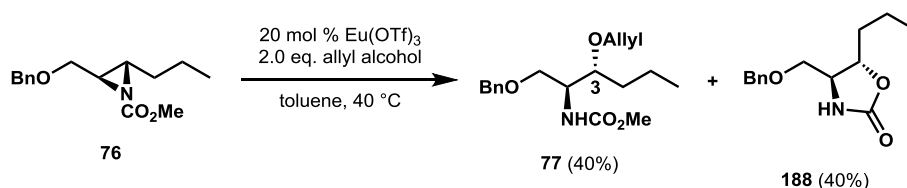


Scheme 3-11. Ticagrelor (57) の形式合成



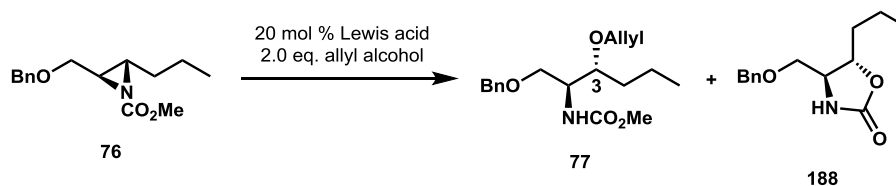
これまでの検討を通して、2,3-エポキシアルコール基質に対するアミノリシス反応により、創薬化学的に重要な構造であるビシナルアミノアルコール単位の構築が可能であることを示した。著者は、反応基質を 2,3-アジリジノアルコールへと変更した場合にも、2,3-エポキシアルコールの場合と同様の C3 位選択的アルコールリシス反応が進行すれば、それぞれの反応様式が相補的となり、異なる配置を有する各種アミノジオール化合物が合成可能となると考え、検討に着手した。

初期検討として、1 級水酸基をベンジル基、アジリジン窒素原子をメチルカルバメート基として保護した 2,3-アジリジノアルコール **76** を反応基質に設定し、求核剤としてアリルアルコールを用いた位置選択的アルコールリシス反応を行った (Scheme 4-1)。エポキシアルコール基質の場合と同様に、トルエン溶媒中で触媒量の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  と 2 当量のアリルアルコールを作用させる条件を適用した。その結果、室温では反応が停止するものの、40 °C へと昇温させると反応が完結し、目的の C3 位開環体 **77** が位置異性体の生成を伴うことなく得られた。しかしながら、高極性側に副生成物が得られたために、**77** の単離収率は中程度に留まった。副生成物の構造解析を行った結果、アジリジン窒素の保護基であるカルバメート上の酸素原子が、アジリジン炭素に巻き込むことで生成していると考えられる環状カルバメート **188** であることが判明した<sup>59</sup>。そこで、**76** に対し  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  のみを作用させると、予期した通り副生成物 **188** のみ得られるという結果を得た。



Scheme 4-1. 2,3-アジリジノアルコール **76** を用いた初期検討

この結果を踏まえ、副反応の抑制を目的としてルイス酸の検討を行った (Table 4-1)。種々の金属触媒を本反応に適用させた結果、希土類元素の 1 種であり、ランタノイド元素と類似した性質を持つことが知られているスカンジウムを用いた際に収率が改善した。具体的には、触媒量の  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を用いることで反応は室温にて完結し、C3 位開環体 **77** が 61%の収率で得られることを見出した (entry 4)。希土類元素以外の遷移金属に関しても検討を行ったが、副反応の抑制は観測されなかったため、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を最適のルイス酸として結論付け、今後の検討に用いることとした (entries 5-7)。

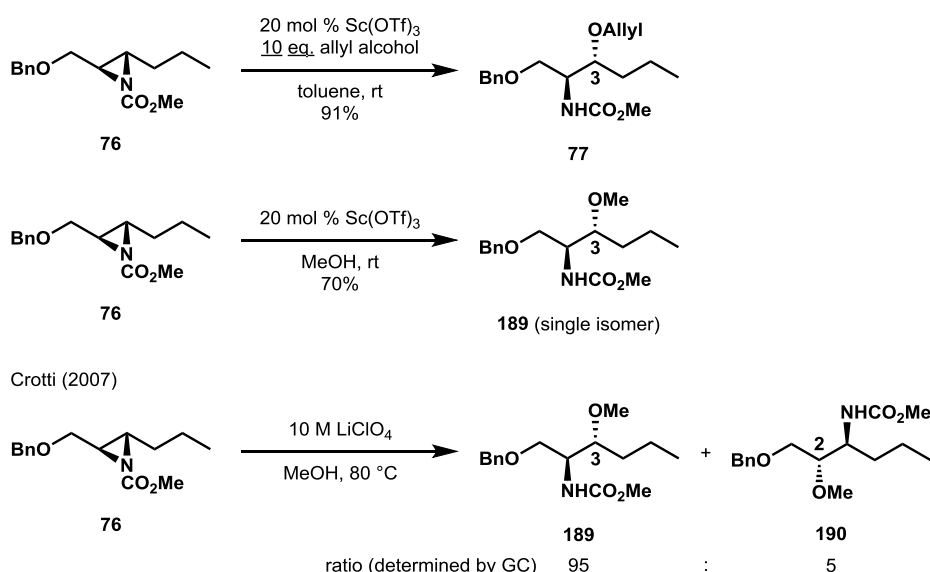


Entry	Lewis acid	Solvent	Temp.	77 : 188	Yield of 77
1	Eu(OTf) <sub>3</sub>	toluene	40 °C	1 : 1	40%
2	La(OTf) <sub>3</sub>	toluene	40 °C	trace	-
3	Yb(OTf) <sub>3</sub>	toluene	40 °C	1 : 1	-
4	Sc(OTf) <sub>3</sub>	toluene	rt	2 : 1	61%
5	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	No reaction	-
6	Cu(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	1 : 2	-
7	Sn(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	1 : 1	-
8	Yb(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	toluene	reflux	No reaction	-

Table 4-1. 種々の遷移金属触媒を用いたアルコリス反応の検討

最適条件を用いて、C3 位開環体の収率向上を目指しさらなる検討を行った。まず、求核剤の当量に関する検討を行った (Scheme 4-2)。求核剤の当量を増やし、アルコリス反応を促進させることによる副反応の抑制を期待した。その結果、触媒量の Sc(OTf)<sub>3</sub> 存在下、10 当量のアリルアルコールを作用させることで所望の C3 位開環体 **77** が 91% の収率で得られることが判明した。その際、粗生成物の NMR 解析から、副生成物 **188** との生成比はおおよそ 10:1 と算出された。

また、本条件をメタノール溶媒条件下でのメタノリス反応に適用した結果、望みの C3 位開環体 **189** が単一の生成体として得られた。**76** に対するメタノリス反応は Crotti らによって検討がなされており<sup>60</sup>、ルイス酸として過剰量の過塩素酸リチウムを用いた際に 95:5 の位置選択性にてメタノリス生成体を与えることが報告されていた。今回著者が見出した反応条件は、本報告例よりも良好な位置選択性を与えるという点で有用性が高いものと考えている。



Scheme 4-2. 求核剤の当量に関する検討

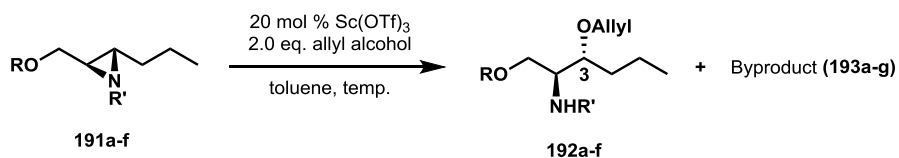
続いて、アジリジノアルコール基質の窒素原子の保護基の種類を精査することにより、副反応である分子内転位反応を抑制可能となると期待し検討を行った (Table 4-2).

まず、1級水酸基の保護基について検討を行った. 保護基をベンジル基からメトキシメチル基へと変更した場合には、副反応の抑制は観測されなかった (entry 2).

続いて、アジリジン窒素原子の保護基が反応性に与える影響を調査した. 窒素原子の保護基として汎用されている Boc 基を用いた場合には、分子内転位反応のみが円滑に進行し、望みの C3 位付加体は得られなかった (entry 3). 同じく代表的な保護基である Cbz 基を有する基質の場合においても、副生成物の生成比が増加してしまうという結果を与えた (entry 4). 次に、分子内転位反応が起きないと想定されるスルホン系保護基 (Ts) およびアルキル系保護基 (Bn) を用いて保護を行ったアジリジノアルコール **191d** および **191e** に対し本条件を適用したが、反応は全く進行しなかった (entries 5-6).

以上の結果から、開環反応が進行する条件として、アジリジン窒素原子がカルボニル基と結合していることの必要性が示唆された. そこで、アジリジン環に対し、カルバメート系保護基とは異なる反応性を付与すると考えられるアミド系保護基を用いた検討を行うこととした. まず、アセチル基による保護を行った基質 **191f** を調製して本反応条件に付したところ、同様の酸素原子からの巻き込みが進行したと考えられるオキサゾリン **193f** が主生成物として得られた (entry 7). カルボニル酸素原子の求核性の減弱を期待し、保護基を *p*-ニトロベンゾイル基へと変更したところ、予期した通り分子内転位反応は抑制され、所望の C3 位付加体 **79** が良好な収率で得られることを見出した (entry 8, Scheme 0-20).

以上の検討から、*N*-保護 2,3-アジリジノアルコールを用いる位置選択的開環反応における、反応条件およびアジリジン窒素原子の保護基に関する数々の知見を得た. 今後、本反応条件が生物活性化合物の効率的合成へと応用されることが期待される.



Entry	Substrate	Temp.	Byproduct	192 : 188 or 193	Yield
1	 76	rt	 188	2:1	61%
2	 191a	rt	 193a	2:1	-
3	 191b	40 °C	 188	Only 188	-
4	 191c	40 °C	 188	1:1	-
5	 191d	reflux		No reaction	-
6	 191e	reflux		No reaction	-
7	 191f	rt	 193f	1:3	-
8	 78 (Ar = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph)	rt	 193g	4:1	93% (mixture with 193g)

Table 4-2. 2,3-アジリジノアルコール基質の保護基に関する検討

著者は、有機合成化学の立場から創薬研究の更なる発展に貢献するべく、「複雑な三次元構造を有する生物活性天然物の全合成研究」および「連続した炭素-ヘテロ原子結合の構築法の開発」に焦点を当て研究に取り組んだ。その結果として、以下に示す成果を得ることができた。

## 第一章 抗腫瘍活性天然物 (-)-Irciniastatin B の全合成と生物活性評価

強力な抗腫瘍活性を有する天然物である irciniastatin B (**1**) の絶対構造の決定および活性発現機構の解明を目的とし、本化合物の全合成に向けて研究を行った。

まず初めに、当研究室で合成法が確立されていた、類縁体である irciniastatin A (**8**) を用いた **1** への直接変換に関する検討を行った。立体障害による影響から、反応性が最も低いと考えられた C11 位以外の水酸基の保護を企図し検討を行った。しかしながら、当初の予想に反し、C15 位水酸基の方がシリル化条件における反応性が低いという知見を得るに至った。

続いて、当研究室で見出された irciniastatin A (**8**) の合成法を参考にし、C11 位の酸化段階を合成終盤で調節する計画を立案し、C11 位水酸基の保護基について検討を行った。その結果、ベンジル基を用いて合成を進めることで合成終盤での選択的脱保護が可能であることを見出し、C11 位水酸基に対する AZADO 触媒を用いたケトンへの酸化を行い、irciniastatin B (**1**) の全合成を達成した。

さらに、臼井研究室において合成化合物を用いた生物活性評価試験が行われ、irciniastatin 類の活性発現機構の解明に向けた重要な知見が得られた。

## 第二章 エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発

今泉・渡辺により見出された、Eu(OTf)<sub>3</sub>/DTBMP 触媒系の潜在的有用性に着目し、「2,3-エポキシアルコール単位に対する、触媒条件下での位置選択的開環による多様な求核剤の導入法」へと発展させることを目的とし研究を行った。

まず、本反応条件が有する一般性について検証を行った結果、反応基質 (1 級アルコール保護体、2 級アルコール、3,4-エポキシアルコール) および求核剤 (アルコール、チオール、芳香族・脂肪族アミン) に対し非常に幅広い一般性を有していることが判明した。同時に、位置選択性の発現機構の解明に向けた知見も得ることができた (第一節)。

次に、本研究の遂行中に山本らにより報告された、タングステン触媒を用いる 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応との比較検討を行った。その結果、今回著者が見出した反応条件は、①メタノリシス反応、②保護された 2,3-エポキシアルコール基質、③脂肪族アミン求核剤へと適用させた際に大きな優位性を提供することを見出した (第二節)。

続いて、Eu(OTf)<sub>3</sub> 触媒を用いた炭素求核剤による位置選択的開環反応について精査した。検討の結果、求核剤としてインドール、ピロール、およびシアニドアニオンが適用可能であることが明らかとなった。さら

に、得られた 3-シアノ-1,2-ジオール成續体 (**145e**) に対する加水分解とラクトン形成により、抗菌活性天然物 blastmycinolactol (**38**) の不斉合成を行い、シアニドアニオンを用いた 2,3-エポキシアルコールの位置選択的開環反応の合成化学的有用性を示すことができた (第三節).

### 第三章 位置選択的開環反応を鍵とする生物活性化合物の合成研究

Eu(OTf)<sub>3</sub> 触媒を用いるエポキシアルコール類の位置選択的開環反応の有用性の実証を目的として、生物活性化合物の合成を行った.

まず、本反応条件の大きな特長である「3,4-エポキシアルコール基質」および「脂肪族アミン求核剤」が適用可能である点を活用し、3-ヒドロキシピロリジン骨格の簡便構築を行った. 合成した種々の 3-ヒドロキシピロリジン化合物を用いて、ピロリジジナルカロイドの合成中間体 Geissman-Waiss lactone (**53**), 統合失調症治療薬 nemonapride (**54**), パーキンソン病治療薬 piroheptine (**55**), および抗コリン性鎮痙薬 padrin (**56**) の短工程合成を行い、今回新たに開発した手法が含窒素生物活性化合物の合成に有用であることを示した (第一節).

さらに、環状第二級エポキシアルコールに対して、ベンジルオキシエタノールおよびベンジルアミンを求核剤として用いる、二度の位置選択的開環反応を施すことにより、新規抗血小板薬である ticagrelor (**57**) の形式合成を達成した (第二節).

### 第四章 *N*-保護 2,3-アジリジノアルコールの位置選択的開環反応の開発

これまでに蓄積した、エポキシアルコール基質に対する位置選択的開環反応に関する知見を活かし、*N*-保護 2,3-アジリジノアルコール基質へと展開することを目的として検討を行った.

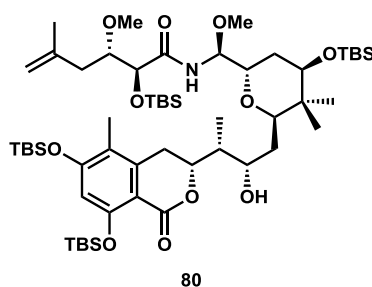
位置選択的アルコリス反応における、ルイス酸および窒素原子の保護基について詳細な検討を行った. その結果、ルイス酸として触媒量の Sc(OTf)<sub>3</sub>, 保護基としてメチルカルバメート基および *p*-ニトロベンゾイル基を用いた際に C3 位選択的開環反応が円滑に進行することを見出した.

以上の研究を通じて、著者は「創薬研究に適用可能な、立体選択的に連続した炭素-ヘテロ原子結合を構築する手法の開発」に成功した. 本成果は、より複雑な 3 次元構造を有する化合物が主役となる、今後の創薬化学研究の発展に貢献するものと考えている.

## Experimental Section

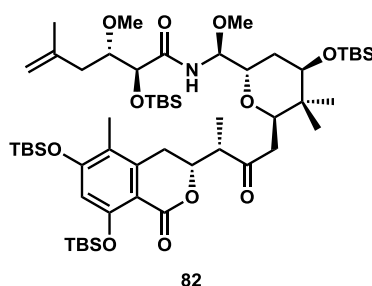
**General Procedure.** All reactions were carried out under an argon atmosphere with dehydrated solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Dehydrated THF and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were purchased and other solvents were dehydrated and distilled according to standard protocols. Reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification, unless otherwise noted. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on silica gel plates (60F<sub>254</sub>). Column chromatography was performed on Silica gel 60N (spherical, neutral, 63-210  $\mu\text{m}$ ) and flash column chromatography was performed on Silica gel 60N (spherical, neutral, 40-50  $\mu\text{m}$ ). Optical rotations were measured at rt, using the sodium D line. Infrared spectra were obtained at 4.0  $\text{cm}^{-1}$  resolution and are reported in wavenumbers. Proton nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$  NMR) spectra were recorded using 400 or 600 MHz spectrometers. The chemical shifts ( $\delta$ ) are given from TMS (0.00 ppm) in  $\text{CDCl}_3$  and from residual non-deuterated solvent peak in methanol- $\text{d}_4$  (methanol- $\text{d}_4$ : 3.30 ppm) as internal standards. Coupling constants ( $J$ ) are reported in hertz. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, sept = septet, br = broad. Carbon-13 nuclear magnetic resonance ( $^{13}\text{C}$  NMR) spectra were recorded using a 100 or 150 MHz spectrometer. The chemical shifts are given from  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm) and methanol- $\text{d}_4$  (49.0 ppm) as internal standards. Low-resolution mass spectra (MS) and high-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using electron impact (EI) with a magnetic sector or time-of-flight mass analyzer, or by fast atom bombardment (FAB) with a magnetic sector or time-of-flight mass analyzer, or by electrospray ionization (ESI) with an ion-trap mass analyzer. HPLC was performed using a UV/vistbl1 detector at 254 nm.

## 第一節 Irciniastatin A から B への直接変換の検討



**Tetrakis-TBS ether 80:** To a solution of (+)-irciniastatin A [(+)-**8**] (10.9 mg, 0.0179 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) were added 2,6-lutidine (29.2 μL, 0.251 mmol) and TBSOTf (28.8 μL, 0.125 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (0.6 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/20-1/10) gave TBS-ether **80** (6.80 mg, 6.38 μmol, 36%) as a colorless oil.

**80** :  $[\alpha]_D^{21} +28.0$  (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2932, 2359, 1728, 1684, 1472, 1253, 1073 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.09 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.28 (dd,  $J$  = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 4.26 (ddd,  $J$  = 11.5, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.68 (ddd,  $J$  = 9.3, 3.4, 1.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.54 (dd,  $J$  = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (dd,  $J$  = 16.3, 2.7 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 16.6, 11.7 Hz, 1H), 2.32 (dd,  $J$  = 14.6, 9.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.87 (ddd,  $J$  = 13.6, 6.8, 4.0 Hz, 1H), 1.80 (dt,  $J$  = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 4H), 1.04-0.89 (m, 42H), 0.25-0.03 (m, 21H), -0.01 (s, 3H) ; MS (ESI) calculated for C<sub>55</sub>H<sub>103</sub>O<sub>11</sub>NNaSi<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> : 1088.6500, found 1088.6486.



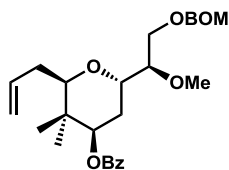
**Ketone 82:** To a solution of TBS-ether **80** (7.00 mg, 6.60 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.66 mL) were added PhI(OAc)<sub>2</sub> (7.5 mg, 0.0200 mmol) and AZADO (2.2 mg, 0.0100 mmol). After stirring for 7 h, the reaction was then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2.5 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at rt, the mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by preparative TLC (EtOAc/Hexane 1/4) gave ketone **82** (5.60 mg, 5.30 μmol, 80%) as a colorless oil.

**82** :  $[\alpha]_D^{21} +44.3$  (c 0.22, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3169, 2929, 2863, 2360, 1741, 1685, 1589, 1496, 1462, 1251, 1068 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.14 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, N-7), 6.29 (s, 1H, C-22), 5.16 (dd,  $J$  = 10.4, 3.6 Hz, 1H, C-8),



4.78 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H, C-1), 4.50-4.44 (m, 2H, C-5, C-17), 4.08 (dd,  $J = 7.3, 4.3$  Hz, 1H, C-13), 3.94 (m, 1H, C-9), 3.75 (ddd,  $J = 9.2, 4.0, 2.0$  Hz, 1H, C-4), 3.62 (dd,  $J = 4.8, 2.4$  Hz, 1H, C-11), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 17.4, 7.7$  Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 3H, C-16, C-18), 2.55 (dd,  $J = 16.5, 11.6$  , 1H, C-18), 2.33 (dd,  $J = 14.5, 9.1$  Hz, 1H, C-3), 2.15 (dd,  $J = 15.0, 3.4$  Hz, 1H, C-3), 2.00 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 1.26 (s, 2H), 1.03-0.85 (m, 42H), 0.25-0.22 (m, 12H), 0.15 (s, 3H), 0.07-0.05 (m, 9H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 209.7, 172.5, 142.6, 140.7, 118.8, 112.6, 110.6, 110.1, 82.4, 81.3, 76.0, 74.4, 73.2, 58.0, 56.1, 50.8, 43.0, 37.9, 37.5, 31.0, 30.0, 29.7, 26.0, 25.9, 25.8, 25.7, 22.8, 18.5, 18.3, 18.2, 18.0, 13.3, 11.7, -4.2, -4.2, -4.3, -4.4, -4.5, -4.9, -5.2 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{55}\text{H}_{101}\text{O}_{11}\text{NNaSi}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 1086.6344, found 1086.6335.

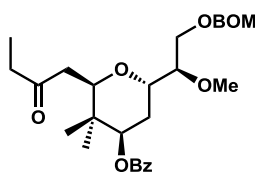
## 第二節 (-)-Irciniastatin B の全合成



94

**Ester 94:** To a solution of benzyloxymethyl ether **93** (59.1 mg, 0.162 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) were added pyridine (53.0  $\mu\text{L}$ , 0.648 mmol) and DMAP (1.98 mg, 0.0162 mmol) followed by  $\text{BzCl}$  (76.0  $\mu\text{L}$ , 0.648 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at rt for 8 h, the mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/15) gave ester **94** (71.3 mg, 0.152 mmol, 94%) as a colorless oil.

**94** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +11.5$  (c 0.71,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2936, 1717, 1602, 1452, 1314, 1273, 1173, 1110, 1069  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 5.87 (ddt,  $J = 16.8, 10.0, 7.2$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 16.8, 10.0$  Hz, 2H), 5.03 (dt,  $J = 10.8, 1.2$  Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (ddd,  $J = 8.4, 4.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 10.8, 2.4$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 10.8, 5.6$  Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 10.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (dd,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 1H), 2.18 (dt,  $J = 14.0, 4.4$  Hz, 1H), 1.96 (ddd,  $J = 14.8, 9.2, 5.6$  Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 166.1, 138.0, 136.4, 133.0, 130.4, 130.2, 129.5, 128.5, 128.4, 127.9, 127.6, 116.5, 95.1, 79.6, 77.2, 76.9, 75.2, 69.4, 66.9, 59.0, 37.6, 33.6, 26.9, 24.2, 16.3 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_6$   $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$  : 427.2121, found 427.2136.



64

**Ketone 95:** To a solution of ester **94** (258.5 mg, 0.552 mmol) in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5.5/0.6 mL) were added NMO (92.6 mg, 0.827 mmol) followed by  $\text{OsO}_4$  (0.196 M solution in THF, 28.6  $\mu\text{L}$ , 5.52  $\mu\text{mol}$ ) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 11 h. The mixture was quenched with sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5 mL) and stirred for 1 h at rt. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded a crude diol.

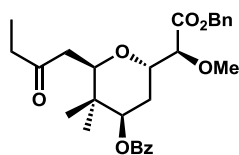
To a solution of the diol in MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (10.0 mL/1.0 mL) was added  $\text{NaIO}_4$  (166 mg, 0.827 mmol) and stirred at rt. After 30 min, EtOAc and  $\text{H}_2\text{O}$  were added. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, and dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded a crude aldehyde.

To a solution of  $\text{EtMgBr}$  (1.0 M solution in THF, 1.7 mL, 1.655 mmol) was added the crude aldehyde dropwise at -78 °C. After stirring for 1 h, the reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded a crude

ethyl alcohol.

To a solution of the ethyl alcohol in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL) were added  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (215 mg, 0.827 mmol) followed by 1-Me-AZADO (9.8 mg, 0.0552 mmol) at rt. After stirring for 3 h, the reaction was then diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) and quenched with sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/6) gave ketone **95** (223.2 mg, 0.448 mmol, 81% over 4 steps) as a colorless oil.

**95** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +49.5$  (c 0.71,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2936, 1717, 1452, 1272, 1099  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.58 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 5H), 5.16 (dd,  $J = 10.4, 4.4$  Hz, 1H), 4.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.86 (dd,  $J = 12.8, 4.4$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.79 (dd,  $J = 16.0, 10.0$  Hz, 1H), 2.47-2.41 (m, 3H), 2.23 (dt,  $J = 13.6, 4.0$  Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.99 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 209.5, 165.9, 138.0, 133.0, 129.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.5, 95.0, 77.2, 76.9, 76.7, 75.3, 74.9, 69.2, 65.9, 58.7, 42.0, 37.3, 37.2, 26.5, 23.7, 7.5 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_6$   $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$  : 469.2226, found 469.2238.



**89**

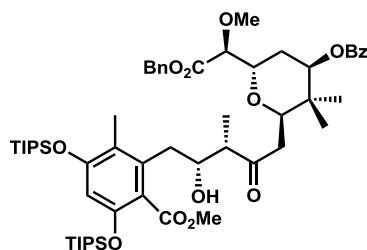
**Bn-ester 89**: To a solution of ketone **95** (223.2 mg, 0.414 mmol) in MeOH (4.5 mL) was added 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (22.3 mg, 10% w/w) and hydrogenated ( $\text{H}_2$ , 1 atm). After 1 h, the catalyst was filtered through a pad of celite followed by washed with EtOAc. The combined organic layers were concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/4-1/2) gave alcohol with unknown byproducts.

To a solution of crude alcohol in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{pH } 7$  buffer (2.1 mL/1.4 mL) were added  $\text{NaClO}_2$  (80%, 150.0 mg, 1.243 mmol) followed by 1-Me-AZADO $^+\text{BF}_4^-$  (11.0 mg, 0.0414 mmol) at rt. After stirring for 40 min, the reaction was quenched with 2-methyl-2-butene (10 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, and dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded a crude carboxylic acid **96**.

To a solution of the crude carboxylic acid **96** in DMF (8.3 mL) were added  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (270.0 mg, 0.829 mmol) followed by BnBr (0.20 mL, 1.657 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) and quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (14 mL). The crude was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/20-1/8) gave benzyl ester **89** (166.5 mg, 0.345 mmol, 83% over 3 steps) as a colorless oil.

**89** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} -0.9$  (c 0.89,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2972, 2940, 2148, 1744, 1717, 1600, 1452, 1369, 1313, 1271, 1175, 1110, 1026  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.59 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 5H), 5.24-5.16 (m, 3H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (dd,  $J = 15.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 15.6, 3.6$  Hz, 1H), 2.46 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.15 (dt,  $J = 14.0, 5.2$  Hz, 1H), 1.89 (ddd,  $J = 14.0, 8.4, 5.6$

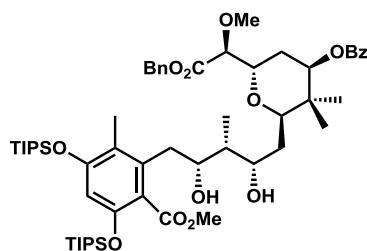
Hz, 1H), 1.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 209.2, 170.6, 165.8, 135.6, 133.1, 130.2, 129.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 82.2, 76.5, 74.6, 70.3, 66.8, 58.7, 42.2, 37.1, 37.0, 27.0, 24.3, 17.0, 7.6 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_7$   $[\text{M}]^+$  : 482.2305, found 482.2300.



97

**Aldol 97:** A solution of ketone **89** (37.5 mg, 0.0777 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and  $\text{PhBCl}_2$  (24.0  $\mu\text{L}$ , 0.186 mmol) was added. After stirring for 20 min, DIPEA (41.0  $\mu\text{L}$ , 0.233 mmol) was added dropwise. After stirring for 1 h at  $-78^\circ\text{C}$ , aldehyde **84** (50.0 mg, 0.0932 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) was added to the boron enolate dropwise. After stirring for 4 h at  $-78^\circ\text{C}$ , the reaction was quenched with MeOH (3 mL) and sat.  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8) gave aldol **97** (46.3 mg, 0.0454 mmol, 58%, 77% BRSM) as a white foam.

**97** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} +93.0$  (c 0.17,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3433, 2945, 2867, 1720, 1588, 1466, 1342, 1268, 1166  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.24-5.15 (m, 3H), 4.22 (dd,  $J = 17.6, 6.4$  Hz, 2H), 4.05 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.08 (dd,  $J = 16.4, 9.6$  Hz, 1H), 2.85 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 14.4, 10.4$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 9H), 1.20-1.02 (m, 42H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 211.4, 171.2, 170.5, 165.8, 156.1, 151.6, 136.6, 135.6, 133.0, 130.2, 129.5, 128.5, 128.3, 128.2, 120.5, 119.7, 107.2, 82.2, 77.2, 76.0, 74.7, 71.7, 70.3, 66.7, 60.4, 58.7, 53.2, 52.3, 42.2, 36.9, 36.0, 26.8, 24.3, 18.0, 17.8, 14.2, 13.1, 13.0, 12.9, 12.3, 11.2 ; MS (FAB) calculated for  $\text{C}_{57}\text{H}_{86}\text{O}_{12}\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 1041.5556, found 1041.5569.

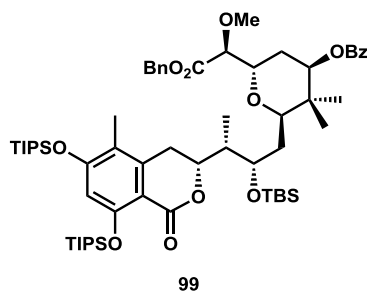


98

**1,3-diol 98:** To a solution of aldol **97** (97.0 mg, 0.0952 mmol) in THF/MeOH (1.1 mL/0.4 mL) was added  $\text{Et}_2\text{BOMe}$  (1.0 M solution in THF, 0.19 mL, 0.190 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min, the reaction was added  $\text{NaBH}_4$  (18.0 mg, 0.476 mmol). After stirring for 1 h, the reaction was warmed to  $0^\circ\text{C}$  and stirred for 2 h. The reaction was

quenched with a mixture of EtOAc/H<sub>2</sub>O (2.5 mL/2.5 mL) and MeOH/30% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.9 mL/2.9 mL) and the mixture was stirred at rt for 1 h. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were treated with solid Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> to destroy any remaining peroxide. The organic layer was then filtered and washed with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/6) gave diol **98** (72.9 mg, 0.0714 mmol, 75%) as a white foam.

**98** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +6.1 (c 0.65, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3481, 2944, 2866, 1720, 1588, 1465, 1269, 1164, 1095 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 16.0, 14.0, 5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.87-1.81 (dt, *J* = 14.4, 9.6 Hz, 1H), 1.25 (m, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11-0.91 (m, 45H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 170.7, 165.9, 155.8, 151.3, 137.1, 135.4, 133.1, 130.1, 129.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 120.7, 107.3, 81.1, 81.0, 77.4, 77.3, 77.2, 75.7, 75.0, 74.2, 71.1, 67.0, 58.7, 56.9, 52.2, 41.7, 37.7, 36.3, 33.3, 26.6, 23.9, 18.0, 18.0, 17.9, 16.2, 13.2, 13.1, 13.0, 12.5, 6.0 ; MS (ESI) calculated for C<sub>57</sub>H<sub>88</sub>O<sub>12</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 1043.5707, found 1043.5697.

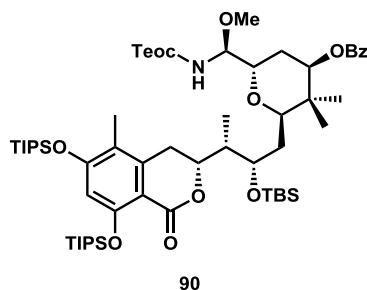


**TBS-ether 99**: To a solution of diol **98** (72.9 mg, 0.0714 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) was added CSA (1.7 mg, 7.14  $\mu$ mol) at 0 °C. After stirring for 20 min, the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) and the crude was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>. Filtration and concentration afforded the crude lactone.

To a solution of crude lactone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) were added 2,6-lutidine (49.9  $\mu$ L, 0.428 mmol) followed by TBSOTf (49.2  $\mu$ L, 0.214 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction was diluted with Et<sub>2</sub>O (6 mL) and quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/40-1/20) gave TBS ether **99** (53.2 mg, 0.0482 mmol, 68% over 2 steps) as a white foam.

**99** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>18</sup> +113.8 (c 0.30, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2945, 2892, 2866, 1722, 1590, 1567, 1472, 1411, 1352, 1268, 1247, 1171, 1096 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 5.18-5.06 (m, 3H), 4.17-4.11 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.99 (t, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.4, 12.4 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 6H), 1.07-1.02 (m, 42H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.74 (s, 6H), -0.02 (s,

3H),  $-0.07$  (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 170.1, 165.9, 163.4, 158.6, 157.4, 141.4, 135.4, 133.0, 130.3, 129.6, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 118.1, 109.7, 82.9, 82.9, 78.9, 78.6, 77.5, 76.9, 74.9, 69.3, 68.8, 66.6, 58.9, 39.9, 39.6, 36.9, 33.2, 30.1, 27.1, 27.0, 25.8, 25.7, 25.1, 18.0, 17.9, 17.8, 17.6, 13.2, 13.2, 13.1, 11.8, 8.7, 0.5, 0.5,  $-3.5$ ,  $-5.0$  ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{O}_{11}\text{Si}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 1125.6309, found 1125.6272.

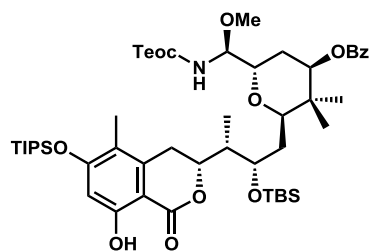


***N,O*-aminal **90**:** To a solution of TBS ether **99** (76.4 mg, 0.0692 mmol) in MeOH (1.4 mL) was added 10% Pd/C (7.6 mg, 10% w/w) and hydrogenated ( $\text{H}_2$ , 1 atm). After 30 min, the catalyst was filtered through a pad of celite followed by washed with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded a crude carboxylic acid.

To a solution of the crude carboxylic acid in THF (1.4 mL) were added NMM (15.2  $\mu\text{L}$ , 0.138 mmol) followed by EtOCOCl (13.2  $\mu\text{L}$ , 0.138 mmol) at  $-20^\circ\text{C}$ . After stirring for 20 min,  $\text{NaN}_3$  (22.5 mg, 0.346 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (0.15 mL) was added to the reaction. After 20 min,  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and added toluene (1.4 mL). Filtration and concentration afforded a toluene solution of the crude acyl azide.

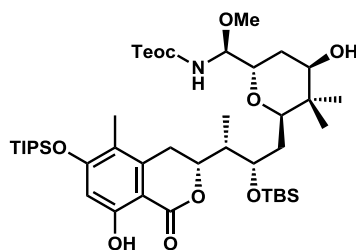
This solution was heated to  $100^\circ\text{C}$  and stirred for 30 min. The reaction mixture was cooled to rt and 2-(trimethylsilyl)ethanol (99.0  $\mu\text{L}$ , 0.692 mmol) was added. After stirring for 4 h at  $100^\circ\text{C}$ , the reaction was cooled to rt and the solvent was evaporated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/20-1/15) gave Teoc-protected hemiaminal **90** (62.8 mg, 0.0556 mmol, 80% over 3 steps) as a white foam.

**90** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +41.2$  (c 0.66,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2951, 2894, 2867, 1723, 1590, 1567, 1472, 1411, 1388, 1353, 1313, 1268, 1248, 1174, 1068  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.02 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H) 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 16.0, 12.0$  Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.11-1.01 (m, 42H), 0.96 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 0.00 (s, 15H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 171.1, 170.8, 162.5, 161.7, 142.2, 138.7, 128.4, 115.0, 112.8, 102.3, 100.3, 94.4, 92.7, 82.0, 81.8, 81.3, 77.8, 77.2, 73.4, 68.3, 66.7, 66.0, 57.8, 56.2, 39.6, 38.1, 37.0, 32.1, 31.7, 26.9, 25.8, 22.7, 18.0, 18.0, 10.8, 8.6,  $-3.4$ ,  $-5.0$  ; MS (FAB) calculated for  $\text{C}_{57}\text{H}_{98}\text{NO}_{11}\text{Si}_4$   $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$  : 1084.6217, found 1084.6227.



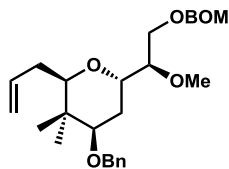
100

**Phenol 100:** MS (ESI) calculated for  $C_{51}H_{85}O_{11}NNaSi_3$   $[M+Na]^+$ : 994.5323, found 994.5343.



101

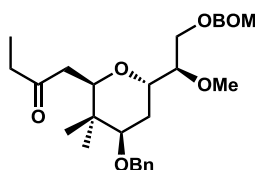
**Alcohol 101:** MS (ESI) calculated for  $C_{44}H_{81}O_{10}NNaSi_3$   $[M+Na]^+$ : 890.5060, found 890.5038.



104

**Bn-ether 104:** To a solution of benzyloxymethyl ether **93** (30.0 mg, 0.0823 mmol) in DMF (0.8 mL) was added NaH (60%, 16.5 mg, 0.247 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, BnBr (0.04 mL, 0.329 mmol) was added and the reaction was stirred at rt. After 7 h, the reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/15) gave Bn ether **104** (37.4 mg, 0.0822 mmol, 99%) as a colorless oil.

**104** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>17</sup> -2.4 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2359, 2341, 1455, 1100 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.39-7.17 (m, 10H), 5.82 (ddt, *J* = 17.6, 10.6, 7.2 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.71-4.57 (m, 3H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 8.4, 5.2, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 10.6, 9.8, 1.6 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 13.4, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 13.4, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 133.8, 137.9, 136.9, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 116.1, 95.1, 79.8, 79.2, 79.1, 71.0, 69.3, 66.8, 58.5, 38.3, 33.6, 25.5, 24.3 ; MS (EI) calculated for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> : 454.2719, found 454.2691.



105

**Ketone 105:** To a solution of Bn ether **104** (553 mg, 1.217 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (12.7 mL/1.3 mL) were added NMO (204 mg, 1.83 mmol) followed by OsO<sub>4</sub> (0.196 M solution in THF, 0.06 mL, 0.1217 mmol) at 0 °C and the reaction was allowed to stir at rt. After stirring for 10 h, the reaction was quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 mL) and stirred for 1 h at rt. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. Filtration and concentration afforded a crude diol.

To a solution of the diol in MeOH/H<sub>2</sub>O (22.2 mL/2.4 mL) was added NaIO<sub>4</sub> (390 mg, 1.83 mmol) and stirred at rt. After 1 h, EtOAc (35 mL) and H<sub>2</sub>O (12 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. Filtration and concentration afforded a crude aldehyde.

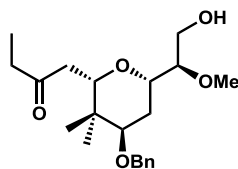
To a solution of EtMgBr (1.00 M solution in THF, 7.3 mL, 7.30 mmol) was added the crude aldehyde dropwise at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl (6 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. Filtration and concentration afforded a crude ethyl alcohol.

To a solution of the ethyl alcohol in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) were added PhI(OAc)<sub>2</sub> (474 mg, 1.47 mmol) followed by 1-Me-



AZADO (20.7 mg, 0.122 mmol) at rt. After stirring for 6 h, the reaction was then diluted with Et<sub>2</sub>O (12 mL) and quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (17 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8) gave ketone **105** (380.0 mg, 0.784 mmol, 64% over 4 steps) as a colorless oil.

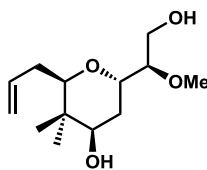
**105** :  $[\alpha]_D^{19} +0.9$  (c 0.85, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2936, 2877, 2360, 1714, 1454, 1378, 1360, 1109 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.36-7.25 (m, 10H), 4.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.31 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 2.42-2.39 (m, 3H), 2.10 (dt, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 1.76 (ddd, *J* = 13.5, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 138.8, 138.2, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 95.1, 79.1, 78.9, 75.9, 71.1, 69.6, 69.3, 66.1, 58.3, 42.2, 38.0, 37.4, 25.5, 24.2, 7.7 ; MS (EI) calculated for C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> : 484.2825, found 484.2810.



**106**

**Alcohol 106:** To a solution of ketone **105** (120.1 mg, 0.248 mmol) in THF/MeOH (0.6 mL/0.2 mL) was added HCl (AcCl in MeOH, 0.40 mL/0.42 mL) at 0 °C. After stirring for 5 h, the reaction was diluted with EtOAc (10 mL) and quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (15 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/4) gave alcohol **106** (72.5 mg, 0.199 mmol, 80%) as a colorless oil.

**106** :  $[\alpha]_D^{26} -57.8$  (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3226, 2929, 2148, 1697, 1535, 1476, 1324, 1231, 1097 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.34-7.26 (m, 5H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.67 (dd, *J* = 14.4, 11.4 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 6H) ; <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 210.8, 138.9, 128.3, 127.6, 127.5, 83.6, 81.3, 76.4, 73.3, 71.4, 61.8, 58.4, 42.6, 37.3, 36.7, 27.6, 23.1, 20.0, 7.7 ; MS (EI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 365.2328, found 365.2307.

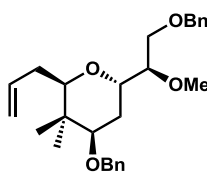


**107**

**Diol 107:** To a solution of BOM-ether **93** (203 mg, 0.557 mmol) in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (5.6 mL/0.3 mL) was added LiBF<sub>4</sub> (783 mg, 8.35 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at reflux for 3 h. The mixture was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (15

mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/4-1/1) gave diol **107** (123 mg, 0.501 mmol, 90%) as a white solid.

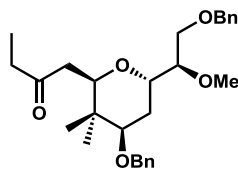
**107** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +12.3$  (c 0.71,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3734, 3388, 2148, 1683, 1558, 1091  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.83 (ddt,  $J = 16.8, 10.0, 7.2$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 16.8, 10.0$  Hz, 2H), 3.92 (ddd,  $J = 8.7, 4.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 12.0, 4.2$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 9.1, 4.4$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (ddd,  $J = 8.7, 4.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 10.8, 2.5$  Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.00 (ddd,  $J = 13.6, 4.4, 4.4$  Hz, 1H), 1.79 (ddd,  $J = 13.6, 9.1, 4.4$  Hz, 1H), 1.64 (brs, 1H) 1.25 (s, 3H), 0.92 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 138.2, 116.5, 81.4, 80.7, 61.8, 58.9, 39.6, 34.9, 30.4, 28.2, 25.9, 23.9 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$   $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$  : 203.1283, found 203.1277.



**108**

**Bn-ether 108:** To a solution of diol **107** (14.7 mg, 0.0602 mmol) in THF (0.6 mL) were added NaH (12.0 mg, 0.301 mmol) followed by TBAI (2.2 mg, 6.02  $\mu\text{mol}$ ) and BnBr (0.0357 mL, 0.301 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at reflux for 2 h. The mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/40-1/20) gave Bn-ether **108** (20.4 mg, 0.0479 mmol, 80%) as a colorless oil.

**108** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -0.98$  (c 0.51,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2863, 1639, 1454, 1094  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.34-7.28 (m, 10H), 5.74 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 6.8$  Hz, 2H), 4.97 (m, 2H), 4.64 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 9.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 10.6, 2.6$  Hz, 1H) 2.38 (m, 1H), 2.18 (dd,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 1H), 2.07 (dt,  $J = 14.0, 4.0$  Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 137.0, 128.3, 128.3, 128.2, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 116.0, 87.7, 79.7, 79.1, 73.5, 71.1, 70.4, 70.3, 58.8, 38.3, 33.6, 25.5, 25.5 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_6$   $[\text{M}]^+$  : 556.2825, found 556.2840.



**19**

**Ketone 19:** To a solution of Bn-ether **108** (117 mg, 0.276 mmol) in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2.8/0.3 mL) were added NMO (48.6 mg, 0.415 mmol) followed by  $\text{OsO}_4$  (0.196 M solution in THF, 0.028 mL, 5.53  $\mu\text{mol}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at rt for 12 h. The mixture was quenched with sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3 mL) and stirred for 1 h at rt. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded

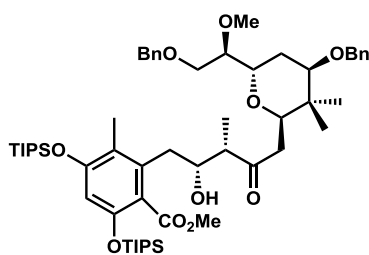
a crude diol.

To a solution of the diol in MeOH/H<sub>2</sub>O (5.0 mL/0.6 mL) was added NaIO<sub>4</sub> (88.7 mg, 0.415 mmol) and stirred at rt. After 1 h, EtOAc and H<sub>2</sub>O was added. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. Filtration and concentration afforded a crude aldehyde.

To a solution of EtMgBr (1.0 M solution in THF, 1.66 mL, 1.66 mmol) was added the crude aldehyde dropwise at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl (6 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. Filtration and concentration afforded a crude ethyl alcohol.

To a solution of the ethyl alcohol in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) were added PhI(OAc)<sub>2</sub> (134 mg, 0.415 mmol) followed by 1-Me-AZADO (4.6 mg, 0.0276 mmol) at rt. After stirring for 3 h, the reaction was then diluted with Et<sub>2</sub>O (3 mL) and quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.5 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8) gave ketone **19** (102 mg, 0.224 mmol, 81% over 4 steps) as a colorless oil.

**19** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +2.3 (c 0.61, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2933, 2872, 2359, 1714, 1453, 1363, 1094 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.36-7.27 (m, 10H), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 15.6, 10.0 Hz, 1H), 2.41 (m, 3H), 2.08 (dt, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 210.5, 138.8, 138.6, 128.3, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 79.3, 78.9, 76.0, 73.4, 71.0, 69.0, 58.4, 42.1, 37.8, 37.4, 25.4, 24.2, 7.6 ; MS (EI) calculated for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> : 454.2719, found 454.2698.

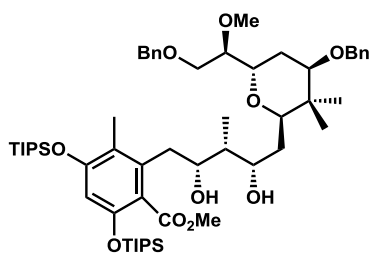


**109**

**Aldol 109:** To a solution of ketone **19** (68.0 mg, 0.150 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.2 mL) was cooled to -78 °C and PhBCl<sub>2</sub> (70.0  $\mu$ L, 0.539 mmol) was added. After stirring for 4 min, DIPEA (0.117 mL, 0.673 mmol) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78 °C, aldehyde **84** (200.6 mg, 0.374 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL) was added to the boron enolate dropwise. After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction was quenched with the mixture of MeOH/pH 7 buffer (5.0/5.0 mL). After 15 min at -78 °C, sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. was added to neutralize the reaction mixture to pH 7 and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/15-1/8) gave aldol **109** (121 mg, 0.122 mmol, 82%) as a white foam.

**109** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +21.4 (c 0.69, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2945, 2867, 1708, 1589, 1467, 1416, 1342, 1265, 1193, 1166, 1071, 919

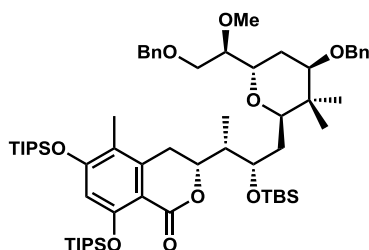
cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.37-7.24 (m, 10H), 6.26 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.23 (sept, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.14-1.06 (m, 39H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 212.5, 171.1, 156.1, 151.6, 138.7, 138.6, 136.6, 128.3, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.5, 127.3, 120.6, 119.8, 107.4, 78.8, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 75.3, 73.4, 71.4, 70.9, 69.2, 58.5, 53.5, 52.3, 42.2, 37.8, 35.9, 25.3, 23.9, 18.0, 17.9, 13.2, 13.0, 12.3, 11.1; MS (FAB) calculated for C<sub>56</sub>H<sub>87</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>2</sub> [M-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>: 959.5889, found 959.5894.



110

**Diol 110:** To a solution of aldol **109** (296 mg, 0.299 mmol) in THF/MeOH (3.3 mL/1.2 mL) cooled to -78 °C was added Et<sub>2</sub>BOMe (1.0 M solution in THF, 0.60 mL, 0.598 mmol). After stirring for 1 h, the reaction was added NaBH<sub>4</sub> (56.5 mg, 1.49 mmol). After 1 h, the reaction mixture was warmed to 0 °C. After 1.5 h, the reaction was quenched with a mixture of EtOAc/H<sub>2</sub>O (4.0/4.0 mL) and MeOH/30% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6.5/6.5 mL) and stirred for 1 h. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were treated with solid Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> to destroy any remaining peroxide. The organic layer was then filtered and washed with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/6) gave diol **110** (231 mg, 0.232 mmol, 78%) as a white foam.

**110**: [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +5.9 (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat): 3471, 2944, 2866, 1727, 1588, 1466, 1341, 1259, 1164, 1097 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.33-7.26 (m, 10H), 6.26 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (dt, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.26 (sept, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.11-1.06 (m, 36H), 0.98-0.93 (m, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 162.7, 158.7, 157.4, 140.8, 139.0, 138.3, 128.3, 128.2, 127.5, 127.5, 127.3, 127.3, 117.9, 109.9, 109.3, 79.7, 78.2, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 76.5, 73.6, 71.1, 70.6, 69.8, 59.1, 43.8, 37.7, 29.8, 25.9, 25.2, 25.0, 18.1, 18.0, 18.0, 13.3, 13.1, 11.7, 10.4, -4.1, -4.7; MS (FAB) calculated for C<sub>57</sub>H<sub>92</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>: 991.6045, found 991.6082.

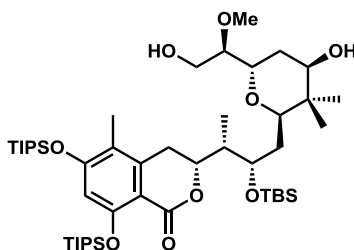


20

**TBS-ether 20:** To a solution of diol **110** (254 mg, 0.255 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.1 mL) was added CSA (6.00 mg, 0.0255 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  (1.5 mL) and the crude was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded a crude lactone.

To a solution of crude lactone in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.1 mL) were added 2,6-lutidine (0.12 mL, 1.022 mmol) followed by TBSOTf (0.12 mL, 0.511 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) and quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/20-1/15) gave TBS-ether **20** (213 mg, 0.198 mmol, 78% over 2 steps) as a white foam.

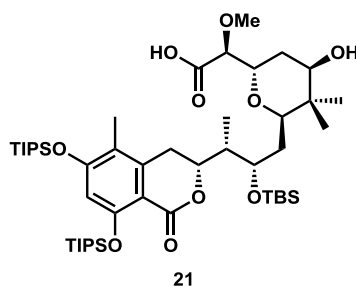
**20** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +36.3$  (c 0.14,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2945, 2866, 1725, 1590, 1567, 1471, 1351, 1244, 1169, 1068  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.42-7.28 (m, 10H), 6.38 (s, 1H), 4.67 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.24 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J = 10.4, 4.0$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.0, 5.2$  Hz, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.06 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 16.0, 12.0$  Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.67 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 1.37 (sept,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 39H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 163.3, 158.7, 157.5, 141.1, 138.8, 138.2, 128.3, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 117.9, 110.4, 109.8, 81.5, 80.1, 79.2, 73.4, 71.7, 69.8, 68.9, 58.9, 39.7, 37.6, 32.7, 29.9, 25.9, 25.7, 25.6, 18.0, 17.9, 13.2, 13.1, 13.0, 11.9, 8.7, -3.6, -5.0 ; MS (FAB) calculated for  $\text{C}_{59}\text{H}_{95}\text{O}_9\text{Si}_3$   $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$  : 1031.6284, found 1031.6305.



111

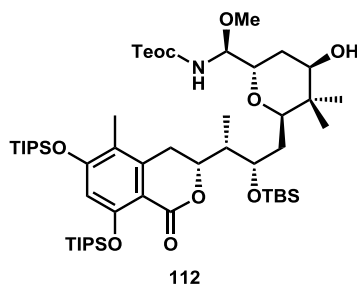
**Diol 111:** To a solution of TBS-ether **20** (73.9 mg, 0.0687 mmol) in MeOH (1.4 mL) was added 10% Pd/C (7.40 mg, 10% w/w) and hydrogenated ( $\text{H}_2$ , 1 atm). After 5 h, the catalyst was filtered through a pad of celite followed by washed with EtOAc and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/4-1/2) gave diol **111** (58.4 mg, 0.0653 mmol, 95%) as a white foam.

**111** :  $[\alpha]_D^{27} +58.3$  (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3440, 2947, 2868, 1705, 1591, 1567, 1472, 1411, 1386, 1353, 1248, 1172, 1085  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.28 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.04 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.83 (dt,  $J = 9.2, 4.8$  Hz, 1H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.45 (ddd,  $J = 12.0, 6.0, 2.6$  Hz, 1H), 3.37 (brs, 1H), 3.21 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 16.4, 2.0$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 16.8, 12.8$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.48 (brs, 1H), 1.29 (sept,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.11-1.07 (m, 36H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 164.1, 159.0, 157.7, 141.6, 118.1, 109.7, 109.5, 80.8, 79.4, 75.8, 72.5, 67.9, 62.2, 59.0, 39.8, 38.0, 34.5, 30.4, 29.1, 25.9, 25.8, 24.1, 18.0, 18.0, 17.9, 13.3, 13.1, 11.7, 8.6, -3.2, -4.7 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{91}\text{O}_9\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 895.5965, found 895.5941.



**Carboxylic acid 21:** To a solution of the diol **111** (17.6 mg, 0.0196 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{pH } 7$  buffer (0.4/0.2 mL) were added  $\text{NaClO}_2$  (80%) (6.70 mg, 0.0588 mmol) and  $\text{DMN-AZADO}^+\text{BF}_4^-$  (1.00 mg, 3.92  $\mu\text{mol}$ ). After 4.5 h, 2-methyl-2-butene (2 mL) and sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) were added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$  and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/2 then  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10%) gave carboxylic acid **21** (14.4 mg, 0.0158 mmol, 81%) as a white foam.

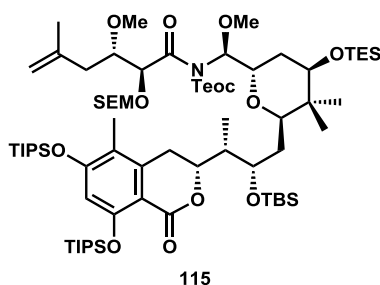
**21** :  $[\alpha]_D^{28} +62.8$  (c 0.96,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3404, 2947, 2868, 1727, 1704, 1591, 1567, 1472, 1411, 1386, 1353, 1173, 1090  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.29 (s, 1H), 4.45 (dd,  $J = 11.0, 3.8$  Hz, 1H), 4.25 (dq,  $J = 13.0, 2.8$  Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 5.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.97 (dd,  $J = 16.8, 13.2$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 16.6, 2.6$  Hz, 1H), 2.42 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.17 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.55 (dt,  $J = 10.8, 3.2$  Hz, 1H), 1.30 (sept,  $J = 8.0$  Hz, 6H), 1.34-1.26 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 36H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 172.4, 166.2, 159.3, 157.8, 142.2, 118.1, 109.2, 109.2, 83.1, 79.8, 72.6, 68.1, 66.4, 58.2, 37.2, 36.9, 33.4, 31.7, 28.2, 26.1, 25.8, 18.0, 18.0, 18.0, 17.9, 13.2, 13.1, 11.7, 8.1, -3.1, -4.5 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{89}\text{O}_{10}\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 909.5764, found 909.5765.



**Hemiaminal 112:** A solution of carboxylic acid **21** (8.60 mg, 9.46  $\mu$ mol) in THF (0.4 mL) were added NMM (3.10  $\mu$ L, 0.0280 mmol) followed by EtOCOC1 (2.70  $\mu$ L, 0.0280 mmol) at  $-20^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 20 min,  $\text{NaN}_3$  (3.70 mg, 0.0570 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (23.0  $\mu$ L) was added to the reaction. After 30 min, sat.  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and added toluene (0.4 mL). Filtration and concentration afforded a toluene solution of the crude acyl azide.

This solution was heated to  $100^{\circ}\text{C}$  and stirred for 1 h. The reaction mixture was cooled to rt and 2-(trimethylsilyl)ethanol (14.0  $\mu$ L, 0.095 mmol) was added. After stirring for 2.5 h at  $100^{\circ}\text{C}$ , the reaction was cooled to rt and the solvent was evaporated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/4) gave Teoc-protected hemiaminal **112** (8.30 mg, 8.13  $\mu$ mol, 86% over 2 steps) as a white foam.

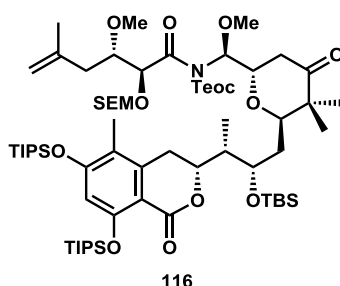
**112** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +111.4$  (c 0.51,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3447, 2947, 2867, 2360, 1707, 1590, 1567, 1472, 1352, 1248, 1173,  $1070\text{ cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.30 (s, 1H), 5.42 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 3H), 4.11 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.66 (brs, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.01 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 16.8, 12.0$  Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.30 (sept,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.12-1.05 (m, 42H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 0.01 (m, 15H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 163.5, 158.6, 157.4, 141.4, 118.0, 110.4, 109.7, 84.1, 79.3, 79.3, 72.6, 68.6, 68.3, 63.4, 55.9, 39.6, 37.2, 32.8, 30.7, 29.8, 25.8, 25.7, 25.6, 18.0, 17.6, 17.5, 14.2, 13.3, 13.2, 13.2, 13.1, 11.9, 8.8,  $-1.6$ ,  $-3.4$ ,  $-5.1$  ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{53}\text{H}_{101}\text{NO}_{10}\text{NaSi}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 1046.6395, found 1046.6373.



**Amide 115:** To a solution of hemiaminal **112** (33.6 mg, 0.0328 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) were added 2,6-lutidine (19.0  $\mu$ L, 0.163 mmol) followed by TESOTf (19.0  $\mu$ L, 0.082 mmol) at  $0^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 2 h, the reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/40-1/20) gave TES-ether **113** with unknown byproducts, which was taken on to the next step without further purification.

To a solution of a TES-ether **113** in THF (0.7 mL) was added activated 4 Å molecular sieves (80 mg). The mixture was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and LHMDS (1.0 M solution in THF, 0.13 mL, 0.131 mmol) was added. After stirring for 20 min, the solution of the mixed anhydride **114** was added. After stirring for 30 min, the reaction was allowed to warm to  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 1.5 h. Sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) was added and the reaction was allowed to warm to rt. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/40-1/20) gave amide **115** (21.8 mg, 0.0153 mmol, 47%, 91% BRSM) as a white foam.

**115** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +81.2$  (c 0.65,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2951, 2868, 1727, 1590, 1568, 1471, 1411, 1351, 1248, 1172, 1066  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.34 (s, 1H), 5.68 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 3H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.20 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 17.2$ , 12.8 Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 7H), 1.33 (sept,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.17-0.96 (m, 45H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.64 (q,  $J = 8.0$  Hz, 6H), 0.12-0.03 (m, 30H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 174.5, 158.5, 157.3, 154.3, 142.7, 141.9, 118.3, 112.6, 110.5, 109.6, 95.0, 81.0, 79.6, 76.7, 75.5, 72.7, 69.0, 66.0, 65.9, 58.1, 56.5, 40.3, 39.0, 38.7, 25.8, 24.0, 22.8, 18.0, 18.0, 17.6, 13.3, 13.1, 12.0, 8.7, 6.9, 5.1,  $-1.5$ ,  $-1.6$ ,  $-3.3$ ,  $-4.9$  ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{73}\text{H}_{141}\text{NO}_{14}\text{Si}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 1446.8860, found 1446.8835.



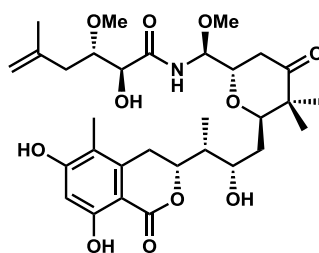
**Ketone 116:** To a solution of amide **115** (9.50 mg, 6.67  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.3 mL) was added 1M HCl (0.020 mL, 0.020 mmol) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 3 h at rt, the reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ . Filtration and concentration afforded a crude alcohol.

To a solution of the alcohol in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) were added  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (6.50 mg, 0.020 mmol) and AZADO (0.50 mg, 3.34  $\mu\text{mol}$ ). After stirring for 1 h at rt, the reaction was quenched with sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (0.5 mL). After stirring for 30 min, the mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/10-1/8) gave ketone **116** (8.30 mg, 6.34  $\mu\text{mol}$ , 95% over 2 steps) as a white foam.

**116** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +58.9$  (c 0.32,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2947, 2360, 1725, 1590, 1469, 1353, 1247, 1172, 1083  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.33 (s, 1H), 5.65 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41-4.28 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.83 (dd,  $J = 9.6$ , 2.4 Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.31



(s, 3H), 3.09 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 15.0, 6.6$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 12.6, 4.2$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 2.30 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.73-1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.32 (sept,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.16-1.12 (m, 39H), 1.05 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 13H), 0.10-0.04 (m, 24H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 211.8, 174.4, 163.4, 158.7, 153.9, 142.6, 141.6, 112.9, 110.4, 109.8, 94.7, 90.1, 81.1, 78.8, 68.8, 66.6, 65.9, 58.1, 57.4, 49.1, 40.8, 39.0, 38.9, 38.3, 34.1, 30.2, 29.8, 25.8, 23.1, 22.3, 19.2, 18.1, 18.1, 18.0, 17.6, 13.3, 13.2, 12.1, 9.2, -1.6, -3.3, -4.7 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{67}\text{H}_{126}\text{NO}_{14}\text{Si}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 1308.8019, found 1308.7990.



(-)-irciniastatin B [(-)-1]

**(-)-Irciniastatin B [(-)-1]:** To a solution of ketone **116** (7.00 mg, 5.35  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (0.3 mL) was added TASf (73.6 mg, 0.267 mmol) in DMF (0.1 mL) and the reaction was heated to 50  $^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 10 h, the reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  1%-2%) gave (-)-irciniastatin B [(-)-1] (1.78 mg, 2.93  $\mu\text{mol}$ , 55%) as a white foam.

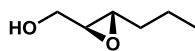
**1** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -26.9$  (c 0.089, MeOH)  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} -28.7$  (c 0.2, MeOH) $^{14}\}$  ; IR (neat) : 3357, 2927, 1714, 1656, 1618, 1508, 1380, 1251, 1089  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 11.13 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.17 (dd,  $J = 9.6, 6.0$  Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.54 (dd,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.18 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 11.4, 1.2$  Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 15.0, 8.4$  Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 1.08 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 176.4, 173.6, 170.5, 161.1, 142.0, 139.7, 113.2, 113.0, 101.6, 101.3, 81.9, 80.6, 79.6, 78.3, 73.9, 73.1, 73.1, 71.4, 57.9, 56.3, 42.7, 38.8, 37.6, 32.2, 29.7, 28.5, 23.1, 22.7, 13.6, 10.5, 9.2 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 608.3065, found 608.3057.

**Toxicity:** Cell survival was determined by a WST-8 assay kit. HeLa and MCF-7 cells ( $3 \times 10^3$  cells/well) were seeded onto a 96 well plates, and incubated overnight. Then, cells were treated with various concentrations of irciniastatins A and B. After 48 h incubation, 10  $\mu$ L of WST-8 reagents were added to the culture. After 2 h incubation, the absorbance at 450 nm was measured with iMark microplate reader (BioRad Laboratories, Inc.). The number of living cells (% control) was calculated with the following formula: (each absorbance - absorbance of blank well)/(absorbance of 0  $\mu$ M well - absorbance of blank well)  $\times$  100.

**Protein synthesis assay:** HeLa cells ( $1.25 \times 10^4$  cells/well) were seeded onto a 24 well plate in Dulbecco's modified MEM (DMEM) supplemented with 10% FCS and incubated overnight. Then, cells were treated with various concentrations of irciniastatins A and B for 2 h, and followed by [methyl- $^3$ H] methionine (finally 3.7 kBq/mL) addition. After 2 h incubation, the cells were washed with PBS once, and added ice-cold 5% TCA. Acid-insoluble fractions were solubilized by 0.25 M NaOH, and the radioactivity was determined using an LS 6500 liquid scintillation counter (Beckman Coulter Inc., Brea, CA).

**Chemical footprinting assay:** 80S ribosomes were purified from yeast strain BY4741 by two cycled ultracentrifugation through sucrose cushions. 60 pmole of ribosomes, total 80  $\mu$ L volume, were treated with each compounds for 5 min at 25  $^{\circ}$ C. After drug treatment, 20  $\mu$ L of DMS was added to final 20 mM or 90 mM, and reacted for 5 min at 37  $^{\circ}$ C. The reaction was quenched, and rRNA was extracted by Phe/Chl extraction. 2.0  $\mu$ g of rRNA treated with each drug were mixed with  $^{32}$ P labeled primer (TGTCGCTATGAACGCTTGACTG, annealing at 2853-2832 base of yeast 25S rRNA), and annealed by heating to 60  $^{\circ}$ C for 20 min and cooling on ice for 5 min. Then, primer extension was performed using AMV reverse transcriptase for 45 min at 43  $^{\circ}$ C. The reaction was stopped by adding 2  $\times$  loading buffer (98% formamide, 10 mM EDTA, 0.1% xylene cyanol, 0.1% bromophenol blue) and heating to 90  $^{\circ}$ C for 10 min. These samples were loaded onto 8% polyacrylamide sequencing gel, and separated by 1600V electrophoresis for 2 h. The gel was dried and  $^{32}$ P radioactivity was measured by Typhoon 8600.

## 第一節 反応基質とヘテロ原子求核剤に関する一般性の検証

**117a**

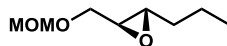
**(2S,3S)-2,3-Epoxy-1-hexanol 117a:** To freshly activated 4 Å molecular sieves (500 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added (+)-DIPT (70.0 mg, 0.300 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.3 mL). The solution was cooled to −20 °C and Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (73.9 μL, 0.250 mmol) was added followed by TBHP (3.11 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3.21 mL, 9.980 mmol). The reaction was stirred for 20 min and then *trans*-2-hexen-1-ol (500 mg, 4.990 mmol) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.3 mL) was added. After 10 h, the reaction was quenched with a 6:1 mixture of acetone/water and stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and rinsed with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/6) gave epoxy alcohol **117a** (429 mg, 3.700 mmol, 74%, 88% ee) as a colorless oil.

**117a** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>30</sup> −37.9 (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3421 cm<sup>−1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.91 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 4.4, 12.7 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.75 (brs, 1H), 1.59-1.41 (m, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 61.7, 58.5, 55.8, 33.5, 19.2, 13.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O [M−CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 85.0653, found 85.0574.

**117b**

**(2S,3S)-2,3-Epoxy-1-methoxyhexane 117b:** To a solution of alcohol **117a** (403 mg, 3.470 mmol) in DMF (11.6 mL) was added NaH (60%, 208 mg, 5.210 mmol) at −20 °C. After stirring for 20 min, MeI (0.432 mL, 6.940 mmol) was added and the reaction was stirred at rt. After 2.5 h, the reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (Et<sub>2</sub>O/Pentane 1/8-1/6) gave methyl ether **117b** (337 mg, 0.259 mmol, 75%) as a colorless oil.

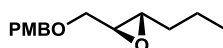
**117b** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>18</sup> −26.4 (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2959, 2925, 2874, 1730, 1464, 1126, 1102 cm<sup>−1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.63 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.90 (dt, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 2.83 (td, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 1.57-1.41 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 72.8, 59.1, 56.8, 55.9, 33.8, 19.3, 14.0 ; MS (EI) calculated for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O [M−CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 99.0800, found 99.0787.



**117c**

**MOM-protected epoxy alcohol 117c:** To a solution of alcohol **117a** (154 mg, 1.330 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.7 mL) were added *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.580 mL, 3.320 mmol) followed by MOMCl (0.202 mL, 2.650 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction was allowed to stir at rt. After 4 h, the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (2 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (Et<sub>2</sub>O/Pentane 1/8-1/6) gave MOM ether **117c** (188 mg, 1.170 mmol, 88%) as a colorless oil.

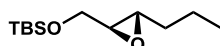
**117c** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>17</sup> –25.1 (c 1.47, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2959, 2934, 1466, 1214, 1153, 1109, 1046 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.65 (s, 2H), 3.74 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.93 (dt, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 2.85 (td, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 1.59-1.43 (m, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 170.5, 64.7, 56.4, 55.1, 33.5, 20.7, 19.2, 13.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> [M–H]<sup>+</sup> : 159.1021, found 159.1046.



**117d**

**PMB-protected epoxy alcohol 117d:** To a solution of NaH (60%, 163 mg, 4.070 mmol) in DMF (2.0 mL) was added a DMF solution (2.0 mL) of alcohol **117a** (237 mg, 2.040 mmol) at –20 °C. After stirring for 20 min, PMBCl (0.416 mL, 3.060 mmol) was added and the reaction was stirred for 2.5 h. Then the reaction was allowed to warm to 0 °C and stirred for another 3 h. The reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/20-1/8) gave PMB ether **117d** (349 mg, 1.480 mmol, 73%) as a colorless oil.

**117d** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> –10.1 (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2959, 2933, 2871, 1613, 1514, 1465, 1302, 1248, 1173, 1092, 1036 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.92 (dt, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 2.81 (td, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 1.56-1.43 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 159.2, 130.0, 129.3, 113.7, 72.8, 70.1, 56.9, 55.9, 55.2, 33.6, 19.2, 13.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> : 236.1413, found 236.1415.

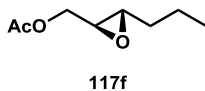


**117e**

**TBS-protected epoxy alcohol 117e:** To a solution of alcohol **117a** (100 mg, 0.861 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.86 mL) were added Et<sub>3</sub>N (0.181 mL, 1.29 mmol), TBSCl (156 mg, 1.032 mmol) and DMAP (10.5 mg, 0.0861 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column

chromatography (EtOAc/Hexane 1/20) gave TBS ether **117e** (172 mg, 0.748 mmol, 87%) as a colorless oil.

**117e** :  $[\alpha]_D^{23} -14.9$  (c 1.47,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2958, 2930, 2859, 1464, 1254, 1128, 1095, 838, 778  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.78 (dd,  $J = 12.0, 3.6$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 11.6, 4.4$  Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 63.7, 58.6, 56.1, 33.7, 25.9, 19.3, 18.3, 13.9, -5.2, -5.3 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  : 215.1467, found 215.1467.

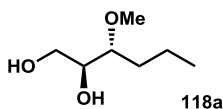


**Ac-protected epoxy alcohol 117f**: To a solution of alcohol **117a** (151 mg, 1.301 mmol) in pyridine (2.6 mL) were added  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.245 mL, 2.590 mmol) followed by DMAP (15.8 mg, 0.130 mmol). After stirring for 30 min, the solvent was removed. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/4) gave acetate **117f** (188 mg, 1.170 mmol, 88%) as a colorless oil.

**117f** :  $[\alpha]_D^{17} -47.4$  (c 1.12,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2962, 2936, 2875, 1746, 1464, 1369, 1231, 1041  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.35 (dd,  $J = 12.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 12.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.96 (dt,  $J = 6.4, 2.8$  Hz, 1H), 2.85 (td,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.58-1.43 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 170.5, 64.7, 56.4, 55.1, 33.5, 20.7, 19.2, 13.8 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$  : 115.0759, found 115.0750.

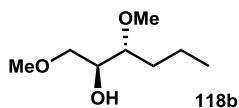
### General Procedure for Table 2-1, 2-2, 2-3

To a solution of epoxy alcohol (100 mol%) in NuH (0.2-0.5 M) were added 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (DTBMP, 20 mol%) followed by  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (20 mol%) and the reaction was stirred for a period indicated at the temperature indicated. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc/Hexane gradient) gave corresponding products.



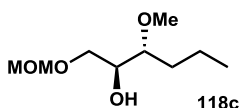
**1,2-Diol 118a**: Following the general procedure, the reaction of (-)-**117a** (24.4 mg, 0.210 mmol), DTBMP (8.62 mg, 0.0420 mmol),  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (29.6 mg, 0.0420 mmol) and MeOH (1.1 mL) gave 1,2-diol **118a** (29.1 mg, 0.196 mmol, 93%) as a colorless oil.

**118a** :  $[\alpha]_D^{29} -12.8$  (c 0.21,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3390  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.69 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.18 (brs, 1H), 3.02 (brs, 1H), 1.64-1.30 (m, 4H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 83.2, 72.4, 63.3, 58.4, 32.2, 18.6, 14.2 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$  : 117.0916, found 117.0932.



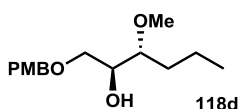
**Methyl ether 118b:** Following the general procedure, the reaction of (–)-**117b** (31.0 mg, 0.238 mmol), DTBMP (9.8 mg, 0.0476 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (33.6 mg, 0.0476 mmol) and MeOH (0.5 mL) gave methyl ether **118b** (32.8 mg, 0.202 mmol, 85%) as a colorless oil.

**118b** :  $[\alpha]_D^{24}$  –4.3 (c 0.29, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3454, 2958, 2931, 2874, 1458, 1195, 1101 cm<sup>–1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.84–3.80 (m, 1H), 3.50 (dd,  $J$  = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.23–3.20 (m, 1H), 2.42 (brs, 1H), 1.59–1.43 (m, 3H), 1.42–1.32 (m, 1H), 0.94 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 81.6, 73.5, 71.4, 59.1, 58.2, 32.2, 31.7, 18.5, 14.2 ; MS (EI) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M–CH<sub>4</sub>O]<sup>+</sup> : 130.0994, found 130.0997.



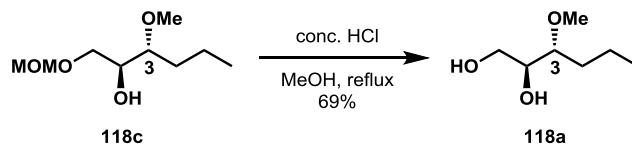
**MOM ether 118c:** Following the general procedure, the reaction of (–)-**117c** (32.2 mg, 0.201 mmol), DTBMP (8.25 mg, 0.0402 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (28.4 mg, 0.0402 mmol) and MeOH (0.4 mL) gave MOM ether **118c** (31.9 mg, 0.166 mmol, 83%) as a colorless oil.

**118c** :  $[\alpha]_D^{24}$  –4.3 (c 0.29, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3464, 2957, 2875, 1465, 1152, 1106, 1040 cm<sup>–1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.67 (s, 2H), 3.81 (brs, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J$  = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.70 (brs, 1H), 1.60–1.34 (m, 4H), 0.94 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 97.1, 81.5, 71.5, 69.8, 58.2, 55.4, 32.2, 18.5, 14.3 ; MS (EI) calculated for C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> [M–CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 161.1178, found 161.1202.

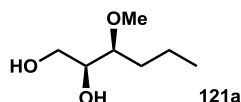


**PMB ether 118d:** Following the general procedure, the reaction of (–)-**117d** (45.9 mg, 0.194 mmol), DTBMP (7.99 mg, 0.0389 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (27.5 mg, 0.0389 mmol) and MeOH (0.4 mL) gave PMB ether **118d** (45.9 mg, 0.171 mmol, 88%) as a colorless oil.

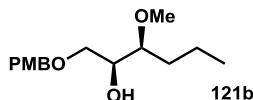
**118d** :  $[\alpha]_D^{24}$  +0.70 (c 0.76, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3454, 2957, 2933, 2871, 1613, 1514, 1464, 1302, 1249, 1174, 1100, 1036 cm<sup>–1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.26 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.50 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58–3.49 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.23–3.19 (m, 1H), 2.52 (brs, 1H), 1.55–1.44 (m, 3H), 1.39–1.32 (m, 1H), 0.92 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 159.2, 130.1, 129.4, 113.8, 81.6, 73.0, 71.4, 70.8, 58.1, 55.2, 32.1, 18.5, 14.2 ; MS (EI) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> [M–CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 268.1675, found 268.1684.



**Confirmation of the structure of 118c:** To a solution of MOM ether **118c** (16.6 mg, 0.0893 mmol) in MeOH (0.4 mL) was added conc. HCl (1 drop). The reaction was stirred for 30 min at 60 °C. The spectral data of the product were in full agreement with the data of **118a**.

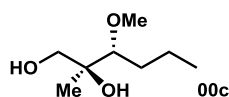


**1,2-Diol 121a:** Following the general procedure, the reaction of **120a** (32.0 mg, 0.267 mmol), DTBMP (11.0 mg, 0.0534 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (37.7 mg, 0.0534 mmol) and MeOH (1.3 mL) for 3 h at 60 °C gave an inseparable mixture of 1,2-diol **121a** and 1,3-diol **122a** (34.7 mg, 0.234 mmol, 88%, **121a:122a** = 12:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum). 12:1 mixture of **121a** and **122a** : IR (neat) : 3390, 2958, 2932, 2873, 1464, 1092 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.87 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1 × 1/13H), 3.72-3.59 (m, 3 × 12/13H + 2 × 1/13H), 3.50 (s, 3 × 1/13H), 3.41 (s, 3 × 12/13H), 3.22 (1, *J* = 5.6 Hz, 1 × 12/13H), 3.14 (m, 1H), 2.96 (brs, 1 × 12/13H), 2.79 (brs, 1 × 1/13H), 2.32 (brs, 1 × 1/13H), 1.63-1.34 (m, 4 H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; MS (EI) calculated for C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 117.0915, found 117.0894.



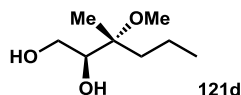
**PMB ether 121b:** Following the general procedure, the reaction of **120b** (34.2 mg, 0.145 mmol), DTBMP (5.95 mg, 0.0290 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (20.4 mg, 0.0290 mmol) and MeOH (0.3 mL) for 12 h at 60 °C gave an inseparable mixture of 2-hexanol **121b** and 3-hexanol **122b** (33.4 mg, 0.125 mmol, 86%, **121b:122b** = 25:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum of **121a** which was synthesized by deprotection of PMB group).

25:1 mixture of **121b** and **122b** : IR (neat) : 3454, 2957, 2933, 2871, 1613, 1514, 1464, 1302, 1248, 1093, 1036 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.54-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; MS (EI) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> : 268.1675, found 268.1653.



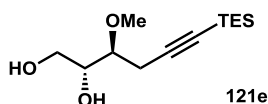
**2-Methyl-1,2-diol 121c:** Following the general procedure, the reaction of **120c** (22.4 mg, 0.172 mmol), DTBMP (7.07 mg, 0.0344 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (24.3 mg, 0.0344 mmol) and MeOH (0.9 mL) for 16 h at 30 °C gave 1,2-diol **121c** (19.3 mg, 0.119 mmol, 69%) as a single isomer.

**121c** :  $[\alpha]_D^{30} +9.6$  (c 0.34,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3419, 2958, 2873, 2830, 1463, 1378, 1139, 1102, 1046  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.76 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.90 (brs, 1H), 2.68 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.62-1.35 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 83.2, 72.4, 63.3, 58.4, 32.2, 18.6, 14.2 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 163.1334, found 163.1358.



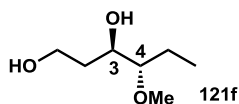
**3-Methyl-1,2-diol 121d**: Following the general procedure, the reaction of **120d** (21.4 mg, 0.165 mmol), DTBMP (6.76 mg, 0.0329 mmol),  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (23.3 mg, 0.0329 mmol) and MeOH (0.8 mL) for 4 h at 30 °C gave 1,2-diol **121d** (23.2 mg, 0.143 mmol, 87%) as a single isomer.

**121d** :  $[\alpha]_D^{17} -7.3$  (c 0.46,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3391, 2958, 2873, 1459, 1106, 1079, 1042  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.73-3.62 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.87 (brs, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 78.8, 74.7, 63.2, 49.2, 36.9, 18.6, 16.6, 14.7 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$  : 131.1072, found 131.1064.



**Alkynyl-1,2-diol 121e**: Following the general procedure, the reaction of **120e** (101 mg, 0.448 mmol), DTBMP (27.6 mg, 0.135 mmol),  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (95.0 mg, 0.135 mmol) and MeOH (2.2 mL) for 5 h at 60 °C gave an inseparable mixture of 1,2-diol **121e** and 1,3-diol **122e** (104 mg, 0.403 mmol, 90%, **121e**:**122e** = 4:1 determined by  $^1\text{H-NMR}$  spectrum).

4:1 mixture of **121e** and **122e** : IR (neat) : 3390, 2955, 2875, 2174, 1459, 1415, 1236, 1106, 1016  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.92-3.72 (m,  $3 \times 3/4\text{H}$ ), 3.51 (dt,  $J = 6.8, 4.8$  Hz,  $1 \times 3/4\text{H}$ ), 3.47 (s,  $3 \times 3/4\text{H} + 3 \times 1/4\text{H}$ ), 3.28 (dt,  $J = 6.4, 4.4$  Hz,  $1 \times 1/4\text{H}$ ), 2.62 (dd,  $J = 17.2, 5.2$  Hz,  $3 \times 3/4\text{H}$ ), 2.61 (dd,  $J = 5.6$  Hz,  $2 \times 1/4\text{H}$ ), 2.52 (dd,  $J = 17.6, 6.8$  Hz,  $1 \times 3/4\text{H}$ ), 0.99 (t,  $J = 8.0$  Hz,  $9 \times 1/4\text{H}$ ), 0.98 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ ,  $9 \times 3/4\text{H}$ ), 0.60 (q,  $J = 8.0$  Hz,  $6 \times 1/4\text{H}$ ), 0.59 (q,  $J = 8.0\text{Hz}$ ,  $6 \times 3/4\text{H}$ ) ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$  : 229.1260, found 229.1255.

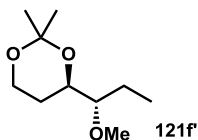


**1,3-Diol 121f**: Following the general procedure, the reaction of **120f** (33.2 mg, 0.286 mmol), DTBMP (11.8 mg, 0.0572 mmol),  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (40.4 mg, 0.0572 mmol) and MeOH (1.4 mL) for 18 h at rt gave 1,3-diol **121f** and 1,4-diol **122f** (38.8 mg, 0.262 mmol, 92%, **121f**:**122f** = 14:1. The ratio was based on the  $^1\text{H-NMR}$  analysis of corresponding acetoneide **121f'**)

14:1 mixture of **121f** and **122f** : IR (neat) : 3389, 2964, 2937, 2880, 1463, 1098  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.93 (dt,  $J = 8.0, 4.4$  Hz, 1H), 3.83 (q,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.24 (brs, 1H), 3.16 (brs, 1H), 3.06 (dt,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1H), 1.72-1.46 (m, 4H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$  : 117.0916,

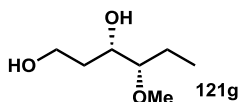


found 117.0923.



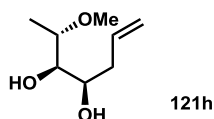
**Acetonide 121f**: To a solution of diol **121f** (9.43 mg, 63.7  $\mu$ mol) in 2,2-dimethoxypropane (0.13 mL) was added *p*-TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O (5.48 mg, 31.8  $\mu$ mol) at rt. After stirring for 1 h, the reaction was quenched with Et<sub>3</sub>N followed by NaHCO<sub>3</sub>. The crude was extracted with Et<sub>2</sub>O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/30-1/25) gave an inseparable mixture of 1,3-dioxane **121f** and 1,4-dioxane **122f** (7.50 mg, 39.9  $\mu$ mol, 63%, **121f**:**122f** = 14:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

14:1 mixture of **121f** and **122f** : IR (neat) : 2966, 2932, 2876, 1381, 1200, 1112 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.96 (td, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 1  $\times$  13/14H), 3.88 (ddd, *J* = 12.6, 5.4, 1.2 Hz, 1  $\times$  13/14H), 3.82 (ddd, *J* = 10.8, 5.4, 1.8 Hz, 1  $\times$  13/14H), 3.70 (td, *J* = 12.0, 1.2 Hz, 1  $\times$  1/14H), 3.58 (dt, *J* = 12.6, 3.6 Hz, 1  $\times$  1/14H), 3.53 (td, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1  $\times$  1/14H), 3.43 (s, 3  $\times$  13/14H), 3.36 (s, 3  $\times$  1/14H), 3.03 (td, *J* = 6.0, 4.2 Hz, 1  $\times$  13/14H), 2.93 (ddd, *J* = 14.4, 9.0, 5.4 Hz, 1  $\times$  1/14 H), 2.09 (dddd, *J* = 13.8, 5.4, 3.6, 1.2 Hz, 1  $\times$  1/14H), 1.89 (dq, *J* = 15.0, 7.8, 3.0 Hz, 1  $\times$  1/14H), 1.73 (qd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1  $\times$  13/14H), 1.62-1.48 (m, 3  $\times$  13/14H + 2  $\times$  1/14H), 1.44 (s, 3  $\times$  13/14H), 1.38 (s, 3  $\times$  13/14H), 1.32 (s, 3  $\times$  1/14H), 1.26 (s, 3  $\times$  1/14H), 0.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H) ; MS (EI) calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> : 173.1177, found 173.1139.



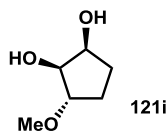
**1,3-Diol 121g**: Following the general procedure, the reaction of **120g** (30.8 mg, 0.266 mmol), DTBMP (10.9 mg, 0.0531 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (31.8 mg, 0.0531 mmol) and MeOH (1.3 mL) for 9 h at rt gave 1,3-diol **121g** and 1,4-diol **122g** (35.4 mg, 0.239 mmol, 90%, **121g**:**122g** = 12:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

12:1 mixture of **121g** and **122g** : IR (neat) : 3406, 2939, 1653, 1463, 1251, 1226, 1170, 1082 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.80-3.60 (m, 5H), 3.52 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 1.75-1.54 (m, 4H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3  $\times$  1/12H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 85.1, 72.4, 61.2, 58.1, 34.3, 22.1, 9.0 ; MS (EI) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 149.1178, found 149.1189.



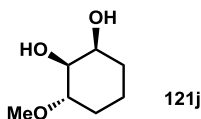
**1,2-diol 121h**: Following the general procedure, the reaction of **120h** (28.9 mg, 0.224 mmol), DTBMP (4.60 mg, 0.0224 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (15.8 mg, 0.0224 mmol) and MeOH (1.1 mL) for 12 h at 60 °C gave 1,2-diol **121h** (34.2 mg, 0.214 mmol, 96%) as a single isomer. Eluent; EtOAc/Hexane 1/4-1/1.

**121h** :  $[\alpha]_D^{24} +13.9$  (c 0.35,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3292, 2979, 2930, 2899, 1097  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.90 (dq,  $J = 16.4, 8.4$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.60 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.53 (quin,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.38 (brs, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.22 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 134.7, 118.5, 77.9, 74.6, 71.0, 56.2, 37.9, 13.7 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 161.1178, found 161.1176.



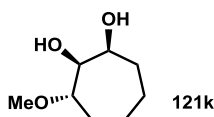
**Cyclopentane-1,2-diol 121i**: Following the general procedure, the reaction of **120i** (31.1 mg, 0.311 mmol), DTBMP (3.19 mg, 0.0155 mmol),  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (11.0 mg, 0.0155 mmol) and MeOH (0.3 mL) for 24 h at rt gave 1,2-diol **121i** (26.4 mg, 0.200 mmol, 64%) as a single isomer. Eluent;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  15/1-8/1.

**121i** : IR (neat) : 3390, 2939, 1455, 1339, 1117  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.12 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.88 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.73 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.57 (brs, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.25 (brs, 1H), 2.15 (dq,  $J = 13.8, 7.8$  Hz, 1H), 2.01 (dq,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 85.9, 77.7, 71.9, 57.2, 28.9, 26.2 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  : 114.0673, found 114.0681.



**Cyclohexane-1,2-diol 121j**: Following the general procedure, the reaction of **120j** (25.6 mg, 0.224 mmol), DTBMP (2.30 mg, 0.0112 mmol),  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (7.91 mg, 0.0112 mmol) and MeOH (1.1 mL) for 1 h at rt gave 1,2-diol **121j** (29.0 mg, 0.198 mmol, 88%) as a single isomer. Eluent; EtOAc/Hexane 1/1-2/1.

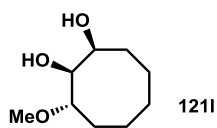
**121j** : IR (neat) : 3407, 2371, 1456, 1259, 1093, 999  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.09 (q,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.23 (brs, 1H), 2.83 (brs, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.70-1.39 (m, 3H), 1.18-1.08 (m, 1H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 79.1, 74.9, 69.7, 55.9, 30.0, 27.4, 17.9 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$  : 146.0943, found 146.0940.



**Cycloheptane-1,2-diol 121k**: Following the general procedure, the reaction of **120k** (11.7 mg, 0.0914 mmol), DTBMP (3.75 mg, 0.0183 mmol),  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (12.9 mg, 0.0183 mmol) and MeOH (0.5 mL) for 6 h at 60 °C gave an inseparable mixture of 1,2-diol **121k** and 1,3-diol **122k** (12.4 mg, 0.0776 mmol, 85%, **121k**:**122k** = 39:1 determined by  $^1\text{H-NMR}$  spectrum). Eluent; EtOAc/Hexane 1/1-2/1.

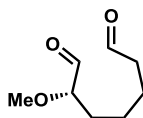
39:1 mixture of **121k** and **122k** : IR (neat) : 3417, 2930, 1099  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.09 (dt,  $J = 6.4, 2.8$  Hz, 1H), 3.63 (s,  $1 \times 1/40\text{H}$ ), 3.52 (dd,  $J = 8.8, 3.6$  Hz, 1H), 3.40 (s,  $3 \times 39/40\text{H}$ ), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.69 (brs,

1H), 2.01 (dtd,  $J = 13.6, 4.8, 3.2$  Hz, 1H), 1.86-1.63 (m, 4H), 1.57-1.33 (m, 3H) ; MS (EI) calculated for  $C_8H_{16}O_3$   $[M]^+$  : 160.1099, found 160.1077.



**Cyclooctane-1,2-diol 121l:** Following the general procedure, the reaction of **120l** (8.40 mg, 0.0591 mmol), DTBMP (0.607 mg, 2.960  $\mu$ mol),  $Eu(OTf)_3$  (2.08 mg, 2.960  $\mu$ mol) and MeOH (0.3 mL) for 44 h at 60 °C gave an inseparable mixture of 1,2-diol **121l** and 1,3-diol **122l** (6.70 mg, 0.0385 mmol, 65%, **121l:122l** = 43:1 determined by  $^1H$ -NMR spectrum). Eluent; EtOAc/Hexane 1/1 then  $CHCl_3$ /MeOH 20/1.

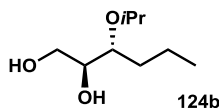
43:1 mixture of **121l** and **122l** : IR (neat) : 3421, 2926, 1089, 1047  $cm^{-1}$  ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.04-3.99 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 3.63 (s,  $1 \times 1/44H$ ), 3.44-3.39 (m, 1H +  $1 \times 43/44H$ ), 3.23(brs, 1H), 2.65 (brs, 1H), 1.91-1.51 (m, 10H) ; MS (EI) calculated for  $C_9H_{18}O_3$   $[M]^+$  : 174.1256, found 174.1249.



**123**

**Dialdehyde 123:** To a solution of diol **121k** (23.4 mg, 0.146 mmol) in MeOH/ $H_2O$  (2.6/0.3 mL) was added  $NaIO_4$  (46.9 mg, 0.219 mmol) and stirred at rt. After 40 min, EtOAc and  $H_2O$  was added. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, and dried over  $MgSO_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/4) gave dialdehyde **123** (13.7 mg, 0.0886 mmol, 59%) as a colorless oil.

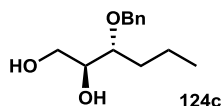
**123** : IR (neat) : 3397, 2933, 1726, 1090  $cm^{-1}$  ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 9.77 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 9.66 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.56 (dt,  $J = 6.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.46 (dt,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 2H) ;  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 203.7, 202.1, 85.4, 58.3, 43.6, 29.5, 24.3, 21.8 ; MS (ESI) calculated for  $C_8H_{14}O_3Na$   $[M+Na]^+$  : 181.0835, found 181.0831.



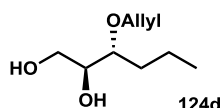
**3-Isopropoxy-1,2-diol 124b:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (30.0 mg, 0.258 mmol), DTBMP (10.6 mg, 0.0517 mmol),  $Eu(OTf)_3$  (36.5 mg, 0.0517 mmol) and  $iPrOH$  (1.3 mL) gave an inseparable mixture of 1,2-diol **124b** and 1,3-diol **125b** (42.2 mg, 0.240 mmol, 93%, **124b:125b** = 25:1 determined by  $^1H$ -NMR spectrum).

25:1 mixture of **124b** and **125b** : IR (neat) : 3400, 2964, 2934, 2873, 1465, 1380, 1085  $cm^{-1}$  ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.81-3.62 (m, 4H), 3.52 (dt,  $J = 6.8, 4.9$  Hz,  $1 \times 25/26H$ ), 3.32 (dd,  $J = 10.0, 4.4$  Hz,  $1 \times 1/26H$ ), 2.78 (brs, 2H), 1.57-1.29 (m, 4H), 1.17 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ;  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 79.5, 72.3, 71.1, 63.3, 33.4, 22.9, 22.7, 18.7, 14.3 ; MS (EI) calculated for  $C_9H_{21}O_3$   $[M+H]^+$  :

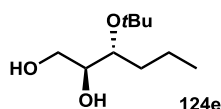
177.1490, found 177.1477.



**3-Benzyloxy-1,2-diol 124c:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (30.4 mg, 0.262 mmol), DTBMP (10.7 mg, 0.0523 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (37.0 mg, 0.0523 mmol) and benzyl alcohol (1.3 mL) gave an inseparable mixture of 1,2-diol **124c** and 1,3-diol **125c** (53.2 mg, 0.237 mmol, 91%, **124c**:**125c** = 25:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum). 25:1 mixture of **124c** and **125c** : IR (neat) : 3390, 2957, 2871, 1455, 1092 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.35-7.24 (m, 5H), 4.64-4.61 (m, 1 × 1/26H), 4.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 × 25/26H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 × 25/26H), 3.87-3.79 (m, 3 × 1/26H), 3.73-3.64 (m, 3 × 25/26H), 3.52 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1 × 25/26H), 3.33 (q, *J* = 4.4 Hz, 1 × 1/26H), 3.03 (brs, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.50-1.33 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 138.1, 128.3, 127.7, 127.7, 80.9, 72.7, 72.6, 63.3, 32.7, 18.7, 14.3 ; MS (EI) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> : 224.1412, found 224.1406.

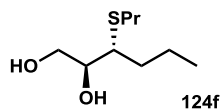


**3-Allyloxy-1,2-diol 124d:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (28.8 mg, 0.248 mmol), DTBMP (10.2 mg, 0.0496 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (35.0 mg, 0.0496 mmol) and allyl alcohol (1.2 mL) gave an inseparable mixture of 1,2-diol **124d** and 1,3-diol **125d** (42.1 mg, 0.242 mmol, 98%, **124d**:**125d** = 25:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum). 25:1 mixture of **124d** and **125d** : IR (neat) : 3390, 2958, 2872, 1463, 1089 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95-5.85 (m, 1H), 5.26 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.17 (dq, *J* = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.45 (dt, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1 × 25/26H), 3.28 (q, *J* = 4.8 Hz, 1 × 1/26H), 3.11 (brs, 1H), 2.97 (brs, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 134.7, 117.0, 80.9, 72.7, 71.6, 63.3, 32.8, 18.7, 14.2 ; MS (EI) calculated for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 172.1072, found 172.1088.



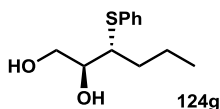
**3-tert-Butoxy-1,2-diol 124e:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (25.7 mg, 0.221 mmol), DTBMP (9.08 mg, 0.0442 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (31.2 mg, 0.0442 mmol) and *t*BuOH (1.1 mL) gave an inseparable mixture of 1,2-diol **124e** and 1,3-diol **125e** (20.0 mg, 0.105 mmol, 48%, **124e**:**125e** = 13:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum). 13:1 mixture of **124e** and **125e** : IR (neat) : 3404, 2961, 2873, 1364, 1194, 1082 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.83 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 3H), 3.50 (q, *J* = 4.4 Hz, 1 × 1/14H), 2.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.61-1.28 (m, 4H), 1.25 (s, 9 × 1/14H), 1.22 (s, 9 × 13/14H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 × 1/14H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 × 13/14H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 74.7, 74.5, 71.9, 63.3,

35.2, 28.8, 18.8, 14.4 ; MS (EI) calculated for C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 191.1647, found 191.1666.



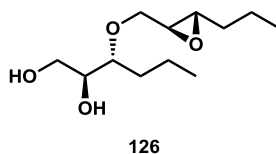
**3-Propylthioxy-1,2-diol 124f:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (12.0 mg, 0.104 mmol), DTBMP (4.26 mg, 0.0207 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (14.6 mg, 0.0207 mmol) and 1-propanthiol (0.5 mL) gave 1,2-diol **124f** (18.2 mg, 0.0945 mmol, 91%).

**124f** : [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +7.4 (c 0.36, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3389, 2959, 2931, 2872, 1458, 1066 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.78-3.63 (m, 3H), 2.74 (dt, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.69 (brs, 1H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.13 (brs, 1H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 73.3, 64.2, 50.3, 34.4, 33.3, 23.3, 20.5, 13.9, 13.4 ; MS (EI) calculated for C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> : 192.1184, found 192.1199.

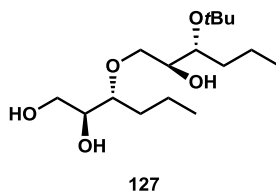


**3-Phenylthioxy-1,2-diol 124g:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (28.9 mg, 0.249 mmol), DTBMP (10.2 mg, 0.0497 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (35.1 mg, 0.0497 mmol) and thiophenol (0.5 mL) gave 1,2-diol **124g** (42.1 mg, 0.186 mmol, 75%) and 1,3-diol **125g** (2.90 mg, 0.0128 mmol, 5.2%).

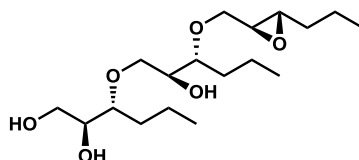
**124g** : [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +6.7 (c 0.84, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3376, 2957, 2931, 2872, 1583, 1479, 1439, 1067 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 3.76 (brs, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.19 (dt, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 2.96 (brs, 1H), 2.49 (brs, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 135.0, 131.9, 129.1, 127.1, 73.4, 64.2, 53.4, 32.5, 20.4, 13.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup> : 226.1028, found 226.1013.



**Dimer 126** : MS (ESI) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 255.1567, found 255.1553.

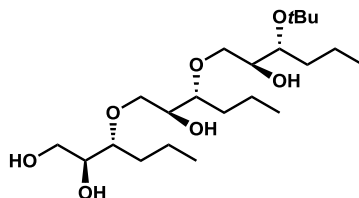


**tert-Butoxy dimer 127** : MS (ESI) calculated for C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 329.2298, found 322.2277.



128

**Trimer 128** : MS (ESI) calculated for  $C_{18}H_{36}O_6Na$   $[M+Na]^+$  : 371.2404, found 371.2383.

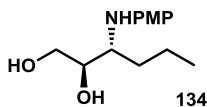


129

**tert-Butoxy trimer 129** : MS (ESI) calculated for  $C_{22}H_{46}O_7Na$   $[M+Na]^+$  : 445.3136, found 445.3108.

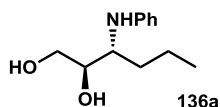
### General Procedure for Table 2-5

To a solution of 2,3-epoxy alcohol **117a** (100 mol%) in toluene (0.2 M) were added amine nucleophile (2.0 eq.) followed by  $Eu(OTf)_3$  (10-20 mol%) and the reaction was stirred for a period indicated at the temperature indicated. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc/Hexane gradient) gave corresponding product.



**3-(4-Methoxyphenyl)amino-1,2-diol 134**: Following the general procedure, the reaction of **117a** (22.3 mg, 0.192 mmol), *p*-anisidine (47.2 mg, 0.383 mmol),  $Eu(OTf)_3$  (23.0 mg, 0.0383 mmol) and toluene (1.0 mL) for 5 h at rt gave a mixture of 1,2-diol **134** and 1,3-diol **135** (42.7 mg, 0.178 mmol, 93%, **134**:**135** = 33:1 determined by  $^1H$ -NMR spectrum).

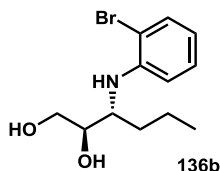
**134** : IR (neat) : 3374, 2955, 2925, 1510, 1463, 1237, 1084, 820, 732  $cm^{-1}$  ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 6.75 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73-3.63 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (brs, 3H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.32-1.26 (m, 1H), 0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ;  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 152.4, 142.1, 115.4 (2C), 115.0 (2C), 72.8, 64.0, 57.6, 55.7, 33.8, 19.3, 14.1 ; MS (EI) calculated for  $C_{13}H_{21}NO_3$   $[M]^+$  : 239.1521, found 239.1523.



**3-Phenylamino-1,2-diol 136a**: Following the general procedure, the reaction of **117a** (20.6 mg, 0.177 mmol), aniline (32.3  $\mu$ L, 0.354 mmol),  $Eu(OTf)_3$  (21.2 mg, 0.0354 mmol) and toluene (0.9 mL) for 7 h at rt gave a mixture of 1,2-diol **136a** and 1,3-diol **137a** (33.2 mg, 0.159 mmol, 90%, **136a**:**137a** = 25:1 determined by  $^1H$ -NMR spectrum).

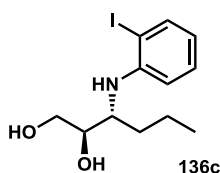
**136a** : IR (neat) : 3389, 2957, 2932, 2871, 1711, 1601, 1498, 1464, 1431, 1320, 1259, 1076, 748, 693  $cm^{-1}$  ;  $^1H$ -NMR

(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.18-7.15 (m, 2H), 6.71 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.11 (brs, 2H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 1H), 0.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 148.3, 129.6 (2C), 118.0, 113.8 (2C), 73.3, 64.2, 56.2, 34.0, 19.6, 14.3 ; MS (EI) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> : 209.1416, found 209.1413.



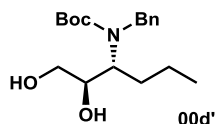
**3-(2-Bromophenyl)amino-1,2-diol 136b:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (22.4 mg, 0.193 mmol), 2-bromoaniline (66.5 mg, 0.386 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (23.2 mg, 0.0386 mmol) and toluene (1.0 mL) for 6 h at rt gave a mixture of 1,2-diol **136b** and 1,3-diol **137b** (48.9 mg, 0.170 mmol, 88%, **136b**:**137b** = 20:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

**136b** : IR (neat) : 3357, 2956, 2925, 1593, 1510, 1458, 1321, 1082, 740 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.40 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J$  = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (dt,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (brs, 1H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.84 (brs, 1H), 2.43 (brs, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 1H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 144.9, 132.6, 128.5, 118.1, 112.2, 110.3, 73.4, 63.8, 55.9, 33.8, 19.2, 14.1 ; MS (EI) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>Br [M]<sup>+</sup> : 287.0521, found 287.0524.



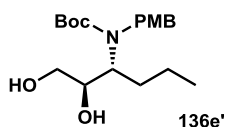
**3-(2-Iodophenyl)amino-1,2-diol 136c:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (27.0 mg, 0.232 mmol), 2-iodoaniline (102 mg, 0.465 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (27.8 mg, 0.0465 mmol) and toluene (1.2 mL) for 6 h at rt gave a mixture of 1,2-diol **136c** and 1,3-diol **137c** (68.0 mg, 0.203 mmol, 87%, **136c**:**137c** = 26:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

**136c** : IR (neat) : 3383, 2956, 2929, 2870, 1588, 1509, 1454, 1428, 1318, 1280, 1078, 1003, 741 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.65 (dd,  $J$  = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dt,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (brs, 1H), 3.76-3.65 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 2.94 (brs, 1H), 2.62 (brs, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 1H), 0.90 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 147.1, 139.2, 129.4, 119.0, 111.5, 86.3, 73.3, 63.8, 56.3, 33.7, 19.2, 14.1 ; MS (EI) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>I [M]<sup>+</sup> : 335.0382, found 335.0387.



**3-Benzylamino-1,2-diol 136d'**: Following the general procedure, the reaction of **117a** (21.8 mg, 0.187 mmol), benzylamine (40.9  $\mu$ L, 0.375 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (22.5 mg, 0.0375 mmol) and toluene (0.9 mL) for 2 h at 60 °C gave 1,2-diol **136d**. After checking the disappearance of **117a** (TLC analysis), triethylamine (0.130 mL, 0.937 mmol) and Boc<sub>2</sub>O (0.220 mL, 0.937 mmol) were added to the reaction mixture at rt. After stirring for 1.5 h, the reaction was quenched with water and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/2) gave a mixture of 1,2-diol **136d'** and 1,3-diol **137d'** (53.3 mg, 0.165 mmol, 88%, **136d'**:**137d'** = 9:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

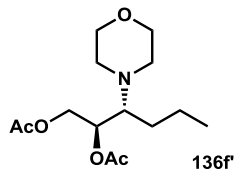
**136d'** : IR (neat) : 3420, 3029, 2960, 2932, 2872, 1725, 1689, 1666, 1495, 1455, 1410, 1392, 1366, 1247, 1166, 1074, 907, 860, 771 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.33-7.24 (m, 5H), 4.52-4.30 (m, 2H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.65 (brs, 1/2H), 3.45-3.32 (m, 2H), 2.95 (brs, 1/2H), 1.83-1.74 (m, 3/2H), 1.50-1.26 (m, 23/2H), 0.85 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 157.6, 138.7, 128.7, 128.6, 127.9, 127.6, 127.5, 81.2, 73.7, 65.6, 63.4, 62.2, 59.1, 29.5, 28.5, 20.0, 14.0 ; MS (ESI) calculated for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> : 346.1989, found 346.1972.



**3-*p*-Methoxybenzylamino-1,2-diol 136e'**: Following the general procedure, the reaction of **117a** (23.5 mg, 0.202 mmol), *p*-methoxybenzylamine (52.9  $\mu$ L, 0.405 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (24.2 mg, 0.0405 mmol) and toluene (1.0 mL) for 3 h at 60 °C gave 1,2-diol **136e**. After checking the disappearance of **117a** (TLC analysis), triethylamine (0.141 mL, 1.01 mmol) and Boc<sub>2</sub>O (0.232 mL, 1.01 mmol) were added to the reaction mixture at rt. After stirring for 1.5 h, the reaction was quenched with water and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/2) gave a mixture of 1,2-diol **136e'** and 1,3-diol **137e'** (60.8 mg, 0.172 mmol, 85%, **136e'**:**137e'** = 7:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

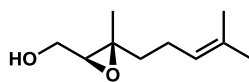
**136e'** : IR (neat) : 3421, 2960, 2931, 2872, 1684, 1664, 1613, 1585, 1513, 1458, 1408, 1366, 1301, 1247, 1165, 1078, 1037, 907, 810, 777 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.18 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 4.48-4.30 (m, 2H), 4.00-3.79 (m, 4H), 3.62 (brs, 1/2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.96 (brs, 1/2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.40-1.26 (m, 2H), 0.86 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 159.0, 158.9, 157.4, 130.6, 129.1, 114.0, 113.9, 81.0, 73.6, 63.3, 58.9, 55.2, 29.3, 28.4, 19.8, 18.9, 13.9 ; MS (EI) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> : 353.2202, found 353.2206.





**3-Morpholino-1,2-diacetate 136f**: Following the general procedure, the reaction of **117a** (25.1 mg, 0.217 mmol), morpholine (37.7  $\mu$ L, 0.433 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (25.9 mg, 0.0433 mmol) and toluene (1.1 mL) for 40 min at 60 °C gave 1,2-diol **136f**. After filtration through a short silica pad, **136f** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.1 mL) were added pyridine (69.8  $\mu$ L, 0.650 mmol), DMAP (2.60 mg, 0.0217 mmol) and Ac<sub>2</sub>O (61.4  $\mu$ L, 0.650 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the reaction was quenched with water and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/4) gave an inseparable mixture of 1,2-diacetate **136f** and 1,3-diacetate **137f** (35.7 mg, 0.176 mmol, 81%, **136f**:**137f** = 3.6:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

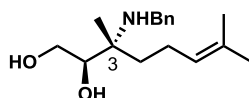
3.6:1 mixture of **136f** and **137f** : IR (neat) : 2958, 2853, 1743, 1454, 1372, 1227, 1117, 1068, 917, 851 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.17 (dt,  $J$  = 7.2, 3.2 Hz, 3.6H), 5.08 (dt,  $J$  = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J$  = 11.8, 3.0 Hz, 3.6H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 3.6+1H), 3.68-3.63 (m, 4 $\times$ (3.6+1)H), 2.76 (dt,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 4 $\times$ (3.6+1)H), 2.07-2.03 (m, 6 $\times$ (3.6+1)H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 3.6+1H), 1.50-1.24 (m, 3 $\times$ (3.6+1)H), 0.95-0.90 (m, 3 $\times$ (3.6+1)H) ; MS (EI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> : 287.1733, found 287.1712.



139

**2,3-Epoxy alcohol 139:** To a solution of geraniol (652 mg, 4.227 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.5 mL) was added *m*CPBA (995 mg, 4.438 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h,  $\text{NaHCO}_3$  was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/4) gave 2,3-epoxy alcohol **139** (162 mg, 0.954 mmol, 23%) as a red oil.

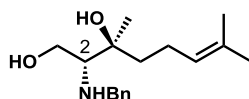
**139** : IR (neat) : 3389, 2924, 1450, 1383, 1075, 1031  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.09 (m, 1H), 3.83 (dd,  $J$  = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J$  = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J$  = 6.6, 4.4 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 132.2, 123.4, 62.8, 61.5, 61.2, 38.5, 25.7, 23.4, 17.6, 16.8 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 193.1199, found 193.1197.



140

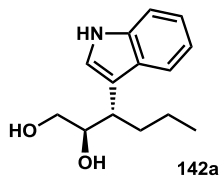
**Aminolysis of 139:** To a solution of 2,3-epoxy alcohol **139** (17.0 mg, 0.100 mmol) in toluene (0.5 mL) were added benzylamine (21.8  $\mu\text{L}$ , 0.200 mmol) followed by  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (12.0 mg, 0.0200 mmol) and the reaction was stirred for 20 h at 60 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography ( $\text{CHCl}_3$  then  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  98/2-95/5) gave 3-amino-1,2-diol **140** (8.4 mg, 0.0302 mmol, 30%) and 2-amino-1,3-diol **141** (15.9 mg, 0.0534 mmol, 57%) as a colorless oil.

**3-Amino-1,2-diol 140** : IR (neat) : 3374, 2924, 1725, 1453, 1375, 1071  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.11 (m, 1H), 3.82 (dd,  $J$  = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.59 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 2.73 (brs, 3H), 2.01 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 140.0, 132.1, 128.6, 128.2, 127.2, 123.9, 74.2, 64.0, 58.8, 46.2, 35.7, 25.7, 22.2, 20.6, 17.7 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 300.1934, found 300.1920.



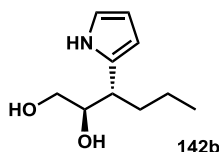
141

**2-Amino-1,3-diol 141** : IR (neat) : 3359, 2926, 1710, 1512, 1453, 1115  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.10 (m, 1H), 3.94 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 2.50 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 140.4, 131.9, 128.5, 128.2, 127.2, 124.3, 75.1, 64.6, 61.0, 53.6, 38.8, 25.7, 24.3, 22.4, 17.7 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278.2115, found 278.2099.



**3-(1*H*-Indol-3-yl)hexane-1,2-diol **142a**:** To a solution of 2,3-epoxy alcohol **117a** (24.2 mg, 0.209 mmol) in toluene (1.0 mL) were added indole (97.7 mg, 0.834 mmol) followed by Eu(OTf)<sub>3</sub> (25.0 mg, 0.0417 mmol) and the reaction was stirred for 1.5 h at 60 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/1) gave 1,2-diol **142a** (20.3 mg, 0.0870 mmol, 42%, C3:C2 = 8:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum) as a brown oil.

**142a** : IR (neat) : 3408, 2955, 2870, 1455, 1070 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.01 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.36 (brs, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 136.5, 127.1, 122.1, 121.8, 119.4, 116.0, 111.3, 75.6, 65.4, 40.3, 33.4, 20.8, 14.1 ; MS (ESI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 256.1308, found 256.1301.

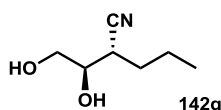


**3-(1*H*-Pyrrol-2-yl)hexane-1,2-diol **142b**:** To a solution of 2,3-epoxy alcohol **117a** (21.9 mg, 0.189 mmol) in toluene (0.9 mL) were added pyrrole (52.4 μL, 0.756 mmol) followed by Eu(OTf)<sub>3</sub> (22.6 mg, 0.0378 mmol) and the reaction was stirred for 2 h at 60 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/4-1/2-1/1) gave 1,2-diol **142b** (19.3 mg, 0.105 mmol, 56%, C3:C2 = 5:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum) as a brown oil.

**142b** : IR (neat) : 3374, 2956, 2871, 1458, 1027 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.61 (brs, 1H), 8.15 (brs, 0.2H), 6.73 (dd, *J* = 2.4 Hz, 0.2H), 6.67 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 2.2 Hz, 0.2H), 6.12 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 3.6 Hz, 0.2H), 5.91 (dd, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 1.2H), 3.53 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 1.2H), 3.36 (dd, *J* = 11.2, 7.2 Hz, 1.2H), 3.00 (brs, 1H), 2.82 (dt, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 2.50 (brs, 1H), 1.73-1.56 (m, 2.4H), 1.37-1.19 (m, 2.4H), 0.92-0.85 (m, 3.6H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 132.0, 122.9, 118.3, 116.7, 115.9, 107.9, 107.5, 105.3, 75.8, 75.3, 65.1, 64.4, 41.6, 41.4, 34.0, 32.5, 20.8, 20.7, 14.1 ; MS (EI) calculated for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> : 183.1259, found 183.1256.

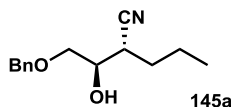
### General Procedure for Table 2-9

To a solution of TBAPF<sub>6</sub> (3.3 eq.) in DMF (0.4 M) was added NaCN (3.0 eq.) at rt. After stirring for 2 h, the solution of 2,3-epoxy alcohol (100 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (0.4 M), imidazole (1.0 eq.) and Eu(OTf)<sub>3</sub> (20 mol%) were added to DMF solution and the reaction was stirred for a period indicated at the temperature indicated (60 °C or 80 °C). The reaction mixture was then cooled to room temperature and EtOAc and NaHCO<sub>3</sub> aq. were added. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc/Hexane gradient) gave corresponding product.



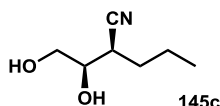
**3-Cyano-1,2-diol 142g:** Following the general procedure, the reaction of **117a** (21.0 mg, 0.181 mmol), TBAPF<sub>6</sub> (231 mg, 0.597 mmol), NaCN (26.6 mg, 0.543 mmol), imidazole (12.3 mg, 0.181 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (21.7 mg, 0.0362 mmol) and CH<sub>3</sub>CN/DMF (0.45/0.45 mL) for 17 h at 60 °C gave 1,2-diol **142g** (23.8 mg, 0.166 mmol, 92%).

**142g** : IR (neat) : 3388, 2962, 2875, 2243, 1737, 1641, 1512, 1465, 1075 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.89-3.70 (m, 3H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 3H), 1.50-1.43 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 120.1, 71.2, 64.0, 35.0, 30.1, 20.4, 13.5; MS (ESI) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 144.1019, found 144.1016.



**Bn ether 145a:** Following the general procedure, the reaction of **144a** (37.3 mg, 0.181 mmol), TBAPF<sub>6</sub> (231 mg, 0.597 mmol), NaCN (26.6 mg, 0.543 mmol), imidazole (12.3 mg, 0.181 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (21.7 mg, 0.0362 mmol) and CH<sub>3</sub>CN/DMF (0.45/0.45 mL) for 2 days at 80 °C gave Bn ether **145a** (23.1 mg, 0.0990 mmol, 55%, 84% BRSM).

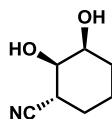
**145a** : IR (neat) : 3430, 2960, 2872, 2242, 1733, 1513, 1455, 1093 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.39-7.30 (m, 5H), 4.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.86 (brs, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.62 (brs, 1H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.48-1.43 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 137.3, 128.6, 128.1, 127.9, 120.0, 73.7, 71.4, 70.0, 35.1, 30.1, 20.3, 13.5; MS (ESI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 256.1308, found 256.1304.



**3-Cyano-1,2-diol 145c:** Following the general procedure, the reaction of **144c** (21.0 mg, 0.181 mmol), TBAPF<sub>6</sub> (231

mg, 0.597 mmol), NaCN (26.6 mg, 0.543 mmol), imidazole (12.3 mg, 0.181 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (21.7 mg, 0.0362 mmol) and CH<sub>3</sub>CN/DMF (0.45/0.45 mL) for 24 h at 60 °C gave 1,2-diol **145c** (20.3 mg, 0.142 mmol, 78%, C3:C2 = 4:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

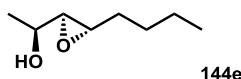
**145c** : IR (neat) : 3388, 2960, 2242, 1465, 1077 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.81-3.70 (m, 3H), 3.00 (brs, 1H), 2.77 (dt, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 2.50 (brs, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 120.1, 71.2, 64.3, 35.4, 30.8, 20.5, 18.7, 13.5 ; MS (EI) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 166.0838, found 166.0836.



**145d**

**Cyclohexane-1,2-diol 145d**: Following the general procedure, the reaction of **144d** (20.6 mg, 0.181 mmol), TBAPF<sub>6</sub> (231 mg, 0.597 mmol), NaCN (26.6 mg, 0.543 mmol), imidazole (12.3 mg, 0.181 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (21.7 mg, 0.0362 mmol) and CH<sub>3</sub>CN/DMF (0.45/0.45 mL) for 24 h at 60 °C gave 1,2-diol **145d** (23.3 mg, 0.165 mmol, 91%).

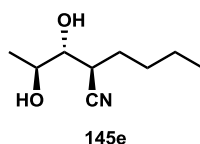
**145d** : IR (neat) : 3406, 2943, 2244, 1636, 1450, 1088 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.07 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.13 (brs, 1H), 2.93 (dt, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.66-1.48 (m, 4H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 121.5, 71.6, 68.3, 31.9, 29.8, 27.1, 18.2 ; MS (EI) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> : 141.0790, found 141.0737.



**144e**

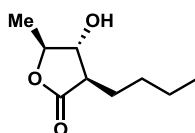
**2,3-Epoxy alcohol 144e**: To a solution of *trans*-3-octen-2-ol (2.30 g, 17.9 mmol), (+)-DIPT (1.50 mL, 7.16 mmol) and 4A MS (500 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (89 mL) was added Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> (1.90 mL, 6.44 mmol) at -20 °C. After stirring for 30 min, the mixture was added TBHP (4.83 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.85 mL, 8.95 mmol) dropwise. After the reaction mixture was stirred at the temperature for 15 h, water (8 mL) was added and the mixture was filtered through Celite. After concentration of solvent, Et<sub>2</sub>O (75 mL) and 1M NaOH aq. (30 mL) were added to the mixture and stirred for 30 min at 0 °C. The mixture was separated and organic layer was washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (Et<sub>2</sub>O/Hexane 1/4-1/2) gave 2,3-epoxy alcohol **144e** (1.12 g, 7.736 mmol, 86%) as a colorless oil.

**144e** : IR (neat) : 3422, 2960, 2931, 2861, 1457, 1098 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.96 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 2.99 (dt, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 64.8, 61.7, 55.0, 31.3, 28.1, 22.4, 18.7, 13.9 ; MS (ESI) calculated for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> : 167.1043, found 167.1039.



**3-Cyano-1,2-diol 145e:** Following the general procedure, the reaction of **144e** (209 mg, 1.195 mmol), TBAPF<sub>6</sub> (1.35 g, 3.944 mmol), NaCN (176 mg, 3.586 mmol), imidazole (81.4 mg, 1.195 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (143 mg, 0.239 mmol) and CH<sub>3</sub>CN/DMF (3.0/3.0 mL) for 24 h at 60 °C gave 1,2-diol **145e** (143 mg, 0.836 mmol, 70%, C3:C2 = 4:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

**145e** : IR (neat) : 3406, 2959, 2934, 2873, 2245, 1735, 1661, 1512, 1458, 1379, 1240, 1091 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.25H), 4.03 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1.25H), 3.76 (brs, 1H), 3.11 (m, 0.5H), 2.94 (m, 1H), 2.68 (dq, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 0.25H), 2.28 (brs, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 4H), 1.24 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 120.5, 118.5, 74.0, 70.0, 68.4, 64.4, 45.8, 35.0, 34.6, 29.2, 27.5, 27.5, 22.4, 22.2, 21.6, 17.1, 13.9, 13.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup> : 126.0919, found 126.0909.

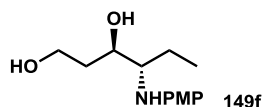


**Blastmycinolactol 38:** To a solution of **145e** (22.4 mg, 0.131 mmol) in DMSO/H<sub>2</sub>O (0.9/0.4 mL) was added 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aq. (0.5 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. Filtration and concentration afforded a crude amide.

To a solution of the amide in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0.7/0.7 mL) was added CSA (36.5 mg, 0.157 mmol) at rt. After stirring for 30 min, the reaction was then diluted with Et<sub>2</sub>O (4 mL) and quenched with sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/2) gave blastmycinolactol **38** (19.3 mg, 0.112 mmol, 86% over 2 steps) as a white solid.

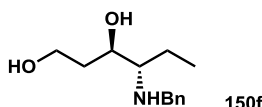
**38** : [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -24.1 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>) {[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -25.4 (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>)}<sup>51</sup> ; IR (neat) : 3359, 2932, 1715, 1513, 1366, 1168, 1091 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.20 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.19 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.63-1.33 (m, 6H), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 175.9, 79.9, 79.1, 48.7, 28.9, 28.2, 22.7, 18.3, 13.9 ; MS (ESI) calculated for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> [M-H]<sup>+</sup> : 171.1016, found 171.1017.

第一節 3-ヒドロキシピロリジン骨格の簡便構築と応用



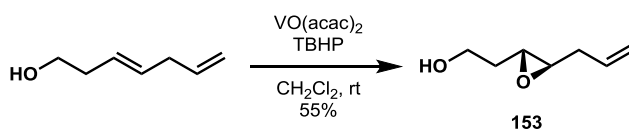
**4-(*p*-Methoxyphenyl)amino-1,3-diol **149f**:** Following the general procedure for Table 2-5, the reaction of **120f** (23.2 mg, 0.200 mmol), *p*-anisidine (49.3 mg, 0.400 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (24.0 mg, 0.0400 mmol) and toluene (1.0 mL) for 15 h at rt gave a mixture of 1,3-diol **149f** and 1,4-diol **151f** (41.2 mg, 0.172 mmol, 86%, **149f**:**151f** = 2:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

2:1 mixture of **149f** and **151f** : IR (neat) : 3373, 2959, 1511, 1233, 1038 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.77-6.75 (m, 2×(2+1)H), 6.63 (m, 2×(2+1)H), 3.91 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 5×(2+1)H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.21 (brs, 3×(2+1)H), 1.85-1.60 (m, 9H), 1.51-1.43 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 152.7, 152.3, 142.2, 141.0, 116.2, 115.3, 114.9, 73.7, 72.3, 61.5, 61.0, 60.2, 57.7, 55.7, 55.7, 34.1, 30.0, 26.9, 23.3, 10.8, 10.5 ; MS (ESI) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 240.1594, found 240.1588.



**4-Benzylamino-1,3-diol **150f**:** Following the general procedure for Table 2-5, the reaction of **120f** (23.2 mg, 0.200 mmol), benzylamine (43.7 μL, 0.400 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (24.0 mg, 0.0400 mmol) and toluene (1.0 mL) for 15 h at 60 °C gave a mixture of 1,3-diol **150f** and 1,4-diol **152f** (41.5 mg, 0.186 mmol, 93%, **150f**:**152f** = 2:1 determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum).

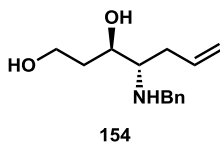
2:1 mixture of **150f** and **152f** : IR (neat) : 3345, 2960, 1454, 1056 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.35-7.24 (m, 5×(2+1)H), 3.92-3.71 (m, 5×(2+1)H), 3.11 (brs, 2×(2+1)H), 2.73 (m, 1H), 2.54 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 2H), 1.73-1.39 (m, 4×(2+1)H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 140.0, 139.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 127.1, 71.5, 70.6, 62.6, 61.8, 61.1, 60.7, 51.9, 51.0, 33.6, 29.1, 26.6, 22.1, 10.6, 10.6 ; MS (ESI) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 224.1645, found 224.1636.



**3,4-Epoxy alcohol **153**:** To a solution of (*E*)-hepta-3,6-dien-1-ol (1.96 g, 17.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (44 mL) were added VO(acac)<sub>2</sub> (232 mg, 0.876 mmol) followed by TBHP (3.55 M, 9.90 mL, 35.0 μmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 11 h. The mixture was quenched acetone/water (60/20 mL). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column

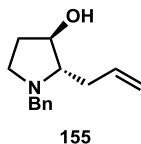
chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/2) gave 3,4-epoxy alcohol **153** (1.22 g, 9.550 mmol, 55%) as a yellow oil.

**153** : IR (neat) : 3434, 2979, 1643, 1433, 1197, 1052  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.88-5.78 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 3.79 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.06 (brs, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 132.9, 117.5, 59.9, 57.0, 56.3, 36.0, 34.1 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2$   $[\text{M-H}]^+$  : 127.0759, found 127.0741.



**4-Benzylamino-1,3-diol 154**: To a solution of 3,4-epoxy alcohol **153** (515 mg, 4.022 mmol) in toluene (20 mL) were added benzylamine (1.32 mL, 12.1 mmol) followed by  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (482 mg, 0.804 mmol) and the reaction was stirred for 5 h at 60  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was then cooled to room temperature and the mixture was filtered through a pad of celite followed by washed with EtOAc, and concentrated. The residue was purified by column chromatography ( $\text{CHCl}_3$ /Hexane 1/4-1/1 then  $\text{CHCl}_3$  then  $\text{CHCl}_3$ /MeOH 98/2) gave 4-benzylamino-1,3-diol **154** (790 mg, 3.357 mmol, 84%) as a yellow oil.

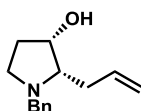
**154** : IR (neat) : 3357, 3027, 2926, 1639, 1495, 1454, 1058  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.35-7.24 (m, 5H), 5.77-5.67 (m, 1H), 5.11 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.93 (dt,  $J = 9.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.89-3.75 (m, 4H), 2.66 (dt,  $J = 5.2, 3.4$  Hz, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 139.8, 135.2, 128.5, 128.1, 127.2, 118.2, 70.2, 61.1, 60.0, 51.6, 34.2, 33.4 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M+H}]^+$  : 236.1645, found 236.1637.



**Pyrrolidine 155**: To a solution of 4-benzylamino-1,3-diol **154** (144 mg, 0.612 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.1 mL) were added triethylamine (0.17 mL, 1.224 mmol) followed by DMAP (7.50 mg, 0.0612 mmol) and TsCl (175 mg, 0.918 mmol) at rt. After stirring for 1.5 h at rt, the mixture was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$ . The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/2-1/1) gave pyrrolidine **155** (85.1 mg, 0.392 mmol, 64%) as a yellow oil.

**155** : IR (neat) : 3358, 2925, 2797, 1639, 1494, 1453, 1211, 1092  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.31-7.23 (m, 5H), 5.98-5.88 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.09 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.82 (dt,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.21 (dd,  $J = 16.4, 8.0$  Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 139.2, 135.5, 128.8, 128.2, 126.9, 117.1, 71.8, 58.4, 51.3, 36.2, 32.7 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M+H}]^+$  : 218.1539, found 218.1532.

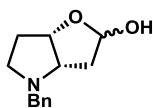




**156**

**Pyrrolidine 156:** To a solution of pyrrolidine **155** (27.7 mg, 0.127 mmol) in THF (0.64 mL) were added *p*-nitrobenzoic acid (31.9 mg, 0.191 mmol), triphenylphosphine (50.1 mg, 0.191 mmol), and DEAD (2.2 M in toluene, 86.6  $\mu$ L, 0.191 mmol) at 0 °C. After stirring for 3 h at rt, the mixture was added MeOH (0.64 mL) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35.2 mg, 0.255 mmol). After stirring for 8 h at rt, the mixture was added sat. NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (CHCl<sub>3</sub> then CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98/2) gave pyrrolidine **156** (16.3 mg, 0.0751 mmol, 59%) as a yellow oil.

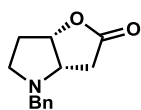
**156** : IR (neat) : 3388, 2936, 1639, 1494, 1453, 1110 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.34-7.23 (m, 5H), 5.96 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.17 (brs, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.94 (brs, 1H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 139.0, 135.9, 128.8, 128.2, 126.9, 116.7, 72.7, 68.4, 57.8, 51.4, 32.6, 32.5 ; MS (EI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO [M-H]<sup>+</sup> : 216.1388, found 216.1384.



**157**

**Lactol 157:** To a solution of pyrrolidine **156** (24.1 mg, 0.111 mmol) in dioxane/H<sub>2</sub>O (0.8/0.3 mL) were added 2,6-lutidine (25.6  $\mu$ L, 0.221 mmol), OsO<sub>4</sub> (0.2 M in THF, 19.4  $\mu$ L, 0.191 mmol), and NaIO<sub>4</sub> (94.7 mg, 0.443 mmol) at rt. After stirring for 3.5 h at rt, the mixture was added sat. NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/Hexane 1/1-4/1 then CHCl<sub>3</sub>) gave lactol **157** (13.9 mg, 0.0633 mmol, 57%) as a colorless oil.

**157** : IR (neat) : 3361, 2920, 1723, 1453, 1109, 1076, 1040 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.35-7.25 (m, 5H), 5.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.27-2.16 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.91 (dt, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 137.6, 128.8, 128.5, 127.5, 100.4, 83.3, 68.6, 58.4, 54.0, 38.4, 33.5 ; MS (ESI) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 220.1332, found 220.1328.

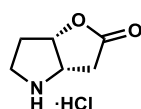


**163**

**Lactone 163:** CuCl (3.30 mg, 0.0329 mmol) was added to a solution of lactol **157** (72.2 mg, 0.329 mmol), AZADO (2.50 mg, 0.0165 mmol), bpy (2.60 mg, 0.0165 mmol), and DMAP (4.00 mg, 0.0329 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (1.6 mL) at rt. The mixture was stirred in air at rt for 15 min, and the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted

with  $\text{CHCl}_3$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{Hexane}$  1/4-1/1) gave lactone **163** (70.2 mg, 0.323 mmol, 98%) as a colorless oil.

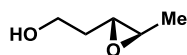
**163** : IR (neat) : 3370, 2928, 1774, 1734, 1513, 1245, 1164  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.34-7.28 (m, 5H), 4.97 (dt,  $J = 7.2, 3.2$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.44 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.24 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 176.3, 137.9, 128.7, 128.4, 127.4, 83.8, 63.5, 57.8, 52.3, 34.6, 31.2 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 218.1176, found 218.1174.



Geissman-Waiss  
lactone (**53**)

**Geissman-Waiss lactone 53**: To a solution of lactone **163** (70.2 mg, 0.323 mmol) in MeOH (3.2 mL) were added 6M HCl (0.64 mL) and Pd/C (28.1 mg, 40% w/w), and hydrogenated ( $\text{H}_2$ , 1 atm). After 12 h, the catalyst was filtered through a pad of celite followed by washed with  $\text{CHCl}_3$  and concentration gave Geissman-Waiss lactone **53** (52.8 mg, 0.323 mmol, 100%) as a white solid.

**53** : IR (neat) : 3361, 2921, 1775, 1730, 1457, 1094  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 5.45 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.72 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.59 (ddd,  $J = 12.0, 8.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.50 (ddd,  $J = 12.4, 10.4, 6.8$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 20.0, 9.2$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 20.0$  Hz, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H) ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2\text{ClK}$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 200.9953, found 200.9960.

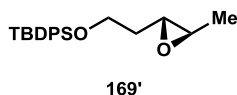


**169**

**3,4-Epoxy alcohol 169**: *trans*-3-penten-1-ol (**168**) (43.1 mg, 0.500 mmol), Shi's catalyst (38.7 mg, 0.150 mmol), and tetrabutylammonium hydrogen sulfate (7.50 mg) were dissolved in DMM/ $\text{CH}_3\text{CN}$  (3.3/1.7 mL). An aqueous  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{HOAc}$  solution (3.5 mL) (prepared by mixing 100 mL of 0.1 M aqueous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  with 0.5 mL of acetic acid (pH 9.3)) was added with stirring, and the mixture was cooled to about  $-10$   $^\circ\text{C}$  (inside; outside is about  $-10$   $^\circ\text{C}$  to  $-15$   $^\circ\text{C}$ ) via a NaCl-ice bath. A solution of Oxone (424 mg, 0.690 mmol) in aqueous  $\text{Na}_2(\text{EDTA})$  ( $4 \times 10^{-4}$  M, 2.5 mL) and a solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (400 mg, 2.900 mmol) in water (2.5 mL) were added dropwise separately via a syringe pump over a period of 3 h. The reaction was immediately quenched with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and water. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by flash chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexane}$  1/6-1/2-2/1) gave 3,4-epoxy alcohol **169** (47.6 mg, 0.467 mmol, 93%) as a yellow oil.

**169** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +26.3$  (c 0.57,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3406, 2927, 1442, 1380, 1052  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.79 (ddd,  $J = 8.4, 6.0, 2.0$  Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.70 (dq,  $J = 14.4, 5.6$  Hz, 1H), 1.32 (d,  $J = 5.2$

Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 60.0, 57.8, 54.1, 34.0, 17.5 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  : 101.0603, found 101.0609.

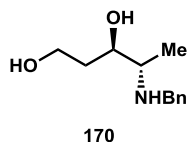


**TBDPS-ether 169' (For determination of enantiomeric excess):** To a solution of 3,4-epoxy alcohol **169** (35.0 mg, 0.343 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.7 mL) were added imidazole (56.0 mg, 0.823 mmol) followed by TBDPSCl (0.11 mL, 0.411 mmol) at 0 °C. After stirring for 20 min at rt, the reaction was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) and quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL). The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexane 1/50-1/20) gave TBDPS-ether **169'** (70.1 mg, 0.206 mmol, 60%, 90.4% ee) as a colorless oil.

Chiral HPLC condition: AS-H, 1 mL/min, *i*-PrOH/Hexane = 0.5/99.5.

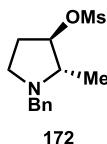
Retention time: major enantiomer; 4.55 min, minor enantiomer; 7.11 min.

**169'** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +11.6$  (c 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 2930, 1734, 1512, 1428, 1110  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.67 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 6H), 3.80 (q,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.31 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 135.5, 135.5, 133.7, 129.6, 127.7, 60.9, 57.5, 54.8, 35.3, 26.8, 19.2, 17.7 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$  : 283.1154, found 283.1165.



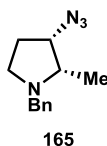
**4-Benzylamino-1,3-diol 170:** To a solution of 3,4-epoxy alcohol **169** (342 mg, 3.345 mmol) in toluene (6.7 mL) were added benzylamine (0.73 mL, 6.690 mmol) followed by  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (160 mg, 0.268 mmol) and the reaction was stirred for 2 h at 60 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the mixture was filtered through a pad of celite followed by washed with  $\text{CHCl}_3$ , and concentrated. The residue was purified by column chromatography (amine silica gel,  $\text{CHCl}_3$  then  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  98/2-95/5) gave 4-benzylamino-1,3-diol **170** (622 mg, 2.973 mmol, 89%) as a white solid.

**170** :  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +5.5$  (c 0.57,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat) : 3344, 2938, 2877, 1495, 1454, 1376, 1063  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.34-7.25 (m, 5H), 3.85-3.73 (m, 5H), 2.76 (dq,  $J$  = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 139.8, 128.5, 128.0, 127.1, 71.6, 60.6, 56.3, 51.2, 34.2, 14.7 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$  : 209.1416, found 209.1420.



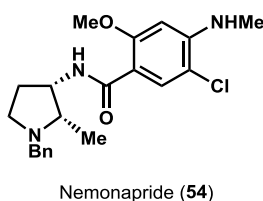
**Pyrrolidine 172:** To a solution of 4-benzylamino-1,3-diol **170** (28.6 mg, 0.137 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) were added triethylamine (76.2  $\mu$ L, 0.547 mmol), DMAP (1.70 mg, 0.0137 mmol) and MsCl (31.8  $\mu$ L, 0.410 mmol) at 0 °C, and the reaction was stirred for 3 h at rt. The reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/15-1/2) gave pyrrolidine **172** (29.9 mg, 0.111 mmol, 81%) as a colorless oil.

**172** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +28.9 (c 0.58, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2969, 2801, 1495, 1454, 1353, 1172 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.36-7.26 (m, 5H), 4.71 (m, 1H), 3.97 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.31 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.92 (dd,  $J$  = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 1.26 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 138.5, 128.8, 128.3, 127.1, 86.9, 64.8, 57.8, 51.3, 38.4, 30.3, 16.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup> : 269.1086, found 269.1068.



**Azide 165:** To a solution of pyrrolidine **172** (44.8 mg, 0.166 mmol) in DMF (1.7 mL) was added sodium azide (86.5 mg, 1.33 mmol) at rt, and the reaction was stirred for 17 h at 55 °C. The mixture was added Et<sub>2</sub>O and washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Et<sub>2</sub>O/Hexane 1/30-1/4) gave azide **165** (32.3 mg, 0.149 mmol, 90%) as a colorless oil.

**165** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +116.2 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 2970, 2927, 2790, 2098, 1494, 1453, 1378, 1355, 1256, 1140, 1028 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.31-7.21 (m, 5H), 4.02 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 2.98 (dt,  $J$  = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 2.55 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 138.9, 128.6, 128.2, 126.9, 64.2, 63.3, 57.2, 51.5, 28.9, 13.9 ; MS (EI) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> : 216.1375, found 216.1366.



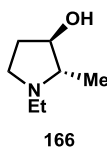
**Nemonapride 54:** The mixture of azide **165** (9.93 mg, 0.0459 mmol) and Lindlar catalyst (4.00 mg) was stirred in MeOH (0.9 mL) for 45 min under H<sub>2</sub> atmosphere at rt. The reaction mixture was filtrated and concentrated in vacuo to give crude amine as a colorless oil without purification.

Carboxylic acid **173** (14.9 mg, 0.0689 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) and cooled to 0 °C, then triethylamine (25.6 µL, 0.184 mmol) and ClCO<sub>2</sub>Et (7.00 µL, 0.0735 mmol) were simultaneously dropped. After being stirred for 45 min at 0 °C, the mixture was treated with a solution of above crude amine in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) and stirred for 1 h at 0 °C. The resulting mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/1-4/1) gave nemonapride **54** (9.07 mg, 51% over 2 steps, 90.0% ee) as a colorless solid.

Chiral HPLC condition: AD, 1 mL/min, EtOH/Hexane = 1/9.

Retention time: major enantiomer; 35.72 min, minor enantiomer; 22.43 min.

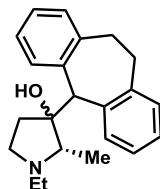
**54** : [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +0.85 (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>) ; IR (neat) : 3396, 2967, 1639, 1602, 1516, 1455, 1340, 1281, 1245, 1213, 1118, 1036 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.70-4.66 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 164.1, 158.1, 148.1, 139.7, 132.4, 128.6, 128.2, 126.8, 111.4, 110.8, 93.2, 61.8, 57.6, 56.1, 52.3, 51.8, 31.2, 30.2, 14.1 ; MS (FAB) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> : 388.1792, found 388.1787.



**Pyrrolidine 166:** To a solution of 3,4-epoxy alcohol **169** (288 mg, 2.819 mmol) in toluene (5.6 mL) were added ethylamine (2.0 M in THF, 4.20 mL, 8.456 mmol) followed by Eu(OTf)<sub>3</sub> (135 mg, 0.225 mmol) and the reaction was stirred for 2.5 h at 60 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the mixture was filtered through a pad of celite followed by washed with CHCl<sub>3</sub>, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (amine silica gel, CHCl<sub>3</sub> then CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98/2-95/5) gave 4-ethylamino-1,3-diol **180** (336 mg, 2.284 mmol, 81%) as a mixture with regioisomer.

To a solution of 4-ethylamino-1,3-diol **180** (827 mg, 5.615 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pyridine (14/14 mL) was added TsCl (1.18 g, 6.177 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the mixture was quenched with MeOH and concentrated. Purification by column chromatography (amine silica gel, CHCl<sub>3</sub>/Hexane 1/4-1/1 then CHCl<sub>3</sub>) gave pyrrolidine **166** (492 mg, 3.811 mmol, 68%) as a yellow oil.

**166** : IR (neat) : 3361, 2960, 1735, 1512, 1089 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.89 (brs, 1H), 3.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.82 (dt, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.27-2.13 (m, 3H), 2.21 (dd, *J* = 16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 78.3, 67.6, 50.6, 47.5, 32.3, 16.4, 13.1 ; MS (EI) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO [M]<sup>+</sup> : 129.1154, found 129.1135.

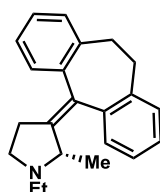


**181**

**Alcohol 181:** CuCl (11.5 mg, 0.116 mmol) was added to a solution of pyrrolidine **166** (75.1 mg, 0.581 mmol), AZADO (8.90 mg, 0.0581 mmol), bpy (9.10 mg, 0.0581 mmol), and DMAP (14.2 mg, 0.116 mmol) in CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0/5.0 mL) at rt. The mixture was stirred under O<sub>2</sub> atmosphere at rt for 15 min, and the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with brine, dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and concentrated in vacuo to give crude ketone **167** as a colorless oil without purification.

The flame-dried two-neck flask was added dibenzosuberane (339 mg, 1.744 mmol) in THF (1.3 mL). The solution was added *n*BuLi (1.56 M, 0.93 mL, 1.454 mmol) at –20 °C. After 1 h, ketone **167** in THF (1.6 mL) was added to the mixture at the same temperature. After being stirred for 2.5 h at rt, the mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98/2-90/10) gave alcohol **181** (96.0 mg, 0.299 mmol, 51% over 2 steps) as a yellow oil.

**181** : IR (neat) : 3292, 2969, 1782, 1733, 1512, 1493, 1454, 1383, 1238, 1137 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.25-7.05 (m, 8H), 4.07 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 16.4, 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 15.2, 7.2, 2.8 Hz, 1H), 2.50 (brs, 2H), 2.24-2.13 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 141.1, 140.2, 139.0, 138.3, 132.1, 132.1, 131.1, 130.0, 127.3, 126.9, 125.7, 125.4, 83.5, 68.4, 62.6, 49.8, 47.1, 38.6, 33.1, 32.5, 12.6, 11.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO [M]<sup>+</sup> : 321.2093, found 321.2112.

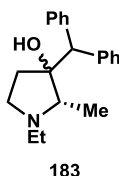


**Piroheptine (55)**

**Piroheptine 55:** To a solution of alcohol **181** (28.7 mg, 0.0892 mmol) in pyridine (0.5 mL) was added SOCl<sub>2</sub> (64.8 μL, 0.892 mmol) at rt and the reaction was stirred for 2 h. The reaction mixture was then concentrated and residue was purified by column chromatography (CHCl<sub>3</sub> then CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98/2) gave piroheptine **55** (23.8 mg, 0.0784 mmol, 88%, mixture with rotamer) as a white solid.

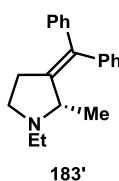
**55** : IR (neat) : 3404, 2965, 2920, 1728, 1482, 1444, 1158, 1108 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.25-7.04 (m, 8H), 3.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.41-3.27 (m, 2H), 2.93 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.87-2.70 (m, 5H), 2.56 (dd, *J* = 16.2, 7.4 Hz, 1H), 2.43-2.20 (m, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 142.9, 142.2,

142.1, 140.8, 139.8, 138.3, 137.8, 137.6, 136.6, 134.0, 133.4, 130.2, 129.6, 129.3, 129.0, 128.5, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.9, 125.8, 125.5, 125.2, 61.2, 60.6, 51.1, 50.6, 48.1, 46.9, 33.4, 32.6, 32.0, 31.6, 30.1, 30.1, 20.3, 14.3, 13.5 ; MS (ESI) calculated for  $C_{22}H_{26}N$   $[M+H]^+$  : 304.2060, found 304.2047.



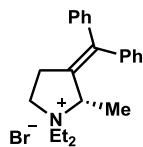
**Alcohol 183:** The flame-dried two-neck flask was added diphenylmethane (1.20 mL, 6.879 mmol) in THF (5.0 mL). The solution was added *n*BuLi (1.56 M, 3.70 mL, 5.733 mmol) at 0 °C. After 1 h, crude ketone **167** (2.293 mmol) in THF (6.0 mL) was added to the mixture at the same temperature. After being stirred for 2.5 h at rt, the mixture was quenched with sat.  $NH_4Cl$  and extracted with  $CHCl_3$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $K_2CO_3$ , and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography ( $CHCl_3$  then  $CHCl_3/MeOH$  98/2-95/5) gave alcohol **183** (262 mg, 0.943 mmol, 41% over 2 steps) as a yellow oil.

**183** : IR (neat) : 3419, 2970, 2797, 1715, 1493, 1451, 1384, 1138  $cm^{-1}$  ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.57 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 4H), 7.17 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.14 (dt,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 2.51 (brs, 1H), 2.23 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.86 (dt,  $J$  = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 1.06 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.62 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ;  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 142.6, 141.5, 129.7, 129.6, 128.1, 126.4, 126.2, 82.5, 68.4, 60.4, 50.1, 47.1, 38.2, 12.6, 12.5 ; MS (EI) calculated for  $C_{20}H_{26}NO$   $[M+H]^+$  : 296.2009, found 296.2005.



**Alkene 183':** To a solution of alcohol **183** (191 mg, 0.647 mmol) in pyridine (3.2 mL) was added  $SOCl_2$  (0.47 mL, 6.465 mmol) at rt and the reaction was stirred for 3 h. The reaction mixture was then concentrated and residue was purified by column chromatography ( $CHCl_3$  then  $CHCl_3/MeOH$  98/2) gave alkene **183'** (138 mg, 0.498 mmol, 77%) as a yellow oil.

**183'** : IR (neat) : 3411, 2966, 2785, 1724, 1598, 1491, 1443, 1231, 1109, 1029  $cm^{-1}$  ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.32-7.14 (m, 10H), 3.46 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.21 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.41 (dd,  $J$  = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 2H), 1.14 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ;  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 143.5, 142.9, 142.2, 134.2, 129.4, 129.1, 128.3, 127.9, 126.6, 126.4, 62.6, 52.1, 48.2, 31.8, 17.6, 13.4 ; MS (ESI) calculated for  $C_{20}H_{24}N$   $[M+H]^+$  : 278.1903, found 278.1900.

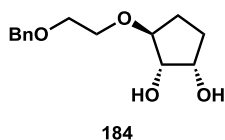


Padrin (**56**)

**Padrin 56:** To a solution of alkene **183'** (28.0 mg, 0.101 mmol) in MeOH (1.0 mL) was added EtBr (1.0 mL) at rt and the reaction was stirred for 3 h at reflux. Concentration of reaction solvent gave padrin **56** (16.8 mg, 0.0436 mmol, 43%) as a white solid.

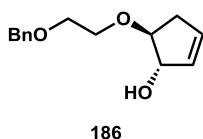
**56** : IR (neat) : 3388, 2932, 1716, 1513, 1454, 1075  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.43-7.12 (m, 10H), 4.25 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.09 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.96-2.60 (m, 1H), 1.51-1.20 (m, 6H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 128.0, 127.4, 126.8, 122.0, 118.7, 118.4, 118.3, 118.1, 117.9, 117.8, 117.7, 117.7, 117.7, 117.2, 117.1, 72.3, 61.9, 58.1, 55.5, 35.8, 27.6, 22.6, 22.3 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}$   $[\text{M-Br}]^+$  : 306.2216, found 306.2199.





**1,2-Diol 184:** To a solution of 2,3-epoxy alcohol **66** (157 mg, 1.568 mmol) in toluene (3.1 mL) were added 2-(benzyloxy)ethanol (716 mg, 4.703 mmol) followed by DTBMP (32.2 mg, 0.157 mmol) and Eu(OTf)<sub>3</sub> (93.9 mg, 0.157 mmol) and the reaction was stirred for 1.5 h at 60 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the mixture was filtered through a pad of celite followed by washed with CHCl<sub>3</sub>, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/2-1/1-2/1) gave 1,2-diol **184** (311 mg, 1.232 mmol, 79%) as a colorless oil.

**184** : IR (neat) : 3388, 2935, 2867, 1640, 1453, 1356, 1091 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.35-7.28 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 2H), 3.79-3.60 (m, 4H), 3.24 (brs, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 137.8, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.8, 85.4, 78.4, 73.3, 71.8, 70.0, 69.5, 28.6, 26.7 ; MS (EI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> : 252.1362, found 252.1350.



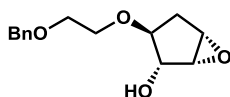
**Allylic alcohol 186:** To a solution of 1,2-diol **184** (55.8 mg, 0.221 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.1 mL) were added triethylamine (0.18 mL, 1.326 mmol) followed by SOCl<sub>2</sub> (40.1 μL, 0.553 mmol) at 0 °C and the reaction was stirred for 1.5 h at rt. The reaction mixture was added EtOAc and washed with brine, and concentrated. The residue was used without further purification.

To a solution of the crude in CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.5/0.5/0.5 mL) were added RuCl<sub>3</sub>·*n*H<sub>2</sub>O (2.30 mg, 0.0111 mmol) and NaIO<sub>4</sub> (142 mg, 0.663 mmol) at rt. After stirring for 6 h, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> aq. and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/4) give sulfone **185** with unknown byproduct.

To a solution of sulfone **185** in toluene (2.0 mL) was added TBAI (84.4 mg, 0.229 mmol) at rt. After stirring for 5 h at 80 °C, the mixture was added DBU (59.4 μL, 0.397 mmol) and stirred for 2 h at reflux. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the mixture was added conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O/THF (53.0 μL/53.0 μL/0.8 mL). After stirring for 1 h at rt, the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/8-1/4) gave allylic alcohol **186** (40.3 mg, 0.172 mmol, 78% over 3 steps) as a

yellow oil.

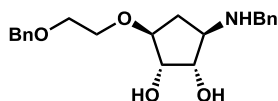
**186** : IR (neat) : 3405, 2928, 2867, 1656, 1512, 1453, 1096  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.35-7.27 (m, 5H), 5.83 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J = 3.6, 2.0$  Hz, 1H), 4.80 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.76 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.75 (ddd,  $J = 16.8, 3.2, 2.4$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 16.8, 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 2.11 (brs, 1H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 138.0, 131.9, 131.7, 128.5, 128.4, 127.7, 89.0, 82.3, 73.3, 70.0, 69.4, 37.6 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$  : 234.1256, found 234.1263.



**187**

**2,3-Epoxy alcohol 187**: To a solution of allylic alcohol **186** (85.7 mg, 0.366 mmol) in toluene (1.8 mL) were added  $\text{VO}(\text{acac})_2$  (9.70 mg, 0.0366 mmol) followed by TBHP (4.83 M, 0.30 mL, 1.463 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at 50  $^\circ\text{C}$  for 3 h. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/2-1/1) gave 2,3-epoxy alcohol **187** (59.0 mg, 0.236 mmol, 64%) as a yellow oil.

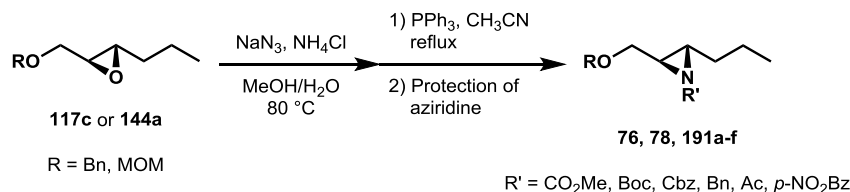
**187**: IR (neat) : 3438, 1644, 1496, 1454, 1350, 1092  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.37-7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.71 (dt,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 3.60 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.55-3.48 (m, 3H), 2.64 (brs, 1H), 2.56 (dd,  $J = 14.8, 7.2$  Hz, 1H), 1.71 (ddd,  $J = 14.0, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 1.59 (brs, 1H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 137.8, 128.4, 127.8, 127.8, 83.0, 79.1, 73.3, 70.0, 69.8, 57.5, 53.9, 32.8 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 273.1097, found 273.1097.



**65**

**3-Benzylamino-1,2-diol 65**: To a solution of 2,3-epoxy alcohol **187** (17.0 mg, 0.0679 mmol) in toluene (0.7 mL) were added benzylamine (22.2  $\mu\text{L}$ , 0.204 mmol) followed by  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (8.10 mg, 0.0136 mmol) and the reaction was stirred for 1.5 h at 60  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was then cooled to room temperature and purified by column chromatography ( $\text{CHCl}_3$  then  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  98/2) gave 3-benzylamino-1,2-diol **65** (24.2 mg, 0.0677 mmol, 100%) as a colorless oil.

**65** : IR (neat) : 3388, 2923, 2863, 1495, 1454, 1356, 1092  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.34-7.24 (m, 10H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.87-3.59 (m, 8H), 3.01 (dd,  $J = 13.6, 7.8$  Hz, 1H), 2.43 (dt,  $J = 13.6, 7.6$  Hz, 3H), 1.33 (dt,  $J = 13.2, 8.0$  Hz, 1H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 139.6, 137.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.8, 127.2, 83.6, 76.1, 75.5, 73.3, 69.7, 69.2, 61.3, 52.2, 34.4 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 358.2013, found 358.1999.

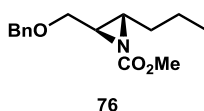


### General Procedure for Preparation of *N*-Protected 2,3-Aziridino Alcohols

To a solution of epoxide **117c** or **144a** (100 mol%) in MeOH/H<sub>2</sub>O (0.2 M, 8/1) were added NH<sub>4</sub>Cl (200 mol%) followed by sodium azide (460 mol%) at rt. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 14 h. The mixture was added water, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The crude azide was used without further purification.

To a solution of crude azide in CH<sub>3</sub>CN (1.0 M) was added triphenylphosphine (100 mol%) at rt. After 30 min, the reaction mixture was stirred at reflux for 6 h. The solvent was evaporated and the residue was added water, and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The crude aziridine was used without further purification.

To a solution of crude aziridine in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) were added triethylamine (160 mol%) followed by reagent for protection (160 mol%) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The mixture was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane) gave *N*-protected 2,3-aziridino alcohols **76**, **78**, **191a-f**.



***N*-Methoxycarbonyl aziridine 76:** Following the general procedure, the reaction of epoxide **144a** (1.71 g, 8.285 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (887 mg, 16.6 mmol), sodium azide (2.48 g, 38.1 mmol) and MeOH/H<sub>2</sub>O (36/4.6 mL) gave the crude azide.

Following the general procedure, the reaction of crude azide, triphenylphosphine (2.17 g, 8.285 mmol) and CH<sub>3</sub>CN (9.0 mL) gave crude aziridine.

Following the general procedure, the reaction of crude aziridine, triethylamine (1.80 mL, 13.3 mmol), ClCO<sub>2</sub>Me (1.00 mL, 38.1 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41 mL) gave *N*-methoxycarbonyl aziridine **76** (1.74 g, 6.593 mmol, 80% over 3 steps) as a yellow oil.

**76** : IR (neat) : 2956, 1721, 1437, 1306, 1203, 1092 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.36-7.25 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.75 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.46 (dd *J* = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.68-1.47 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 162.3, 137.9, 128.4, 127.6, 127.5, 72.9, 67.6, 53.1, 42.4, 40.5, 33.0, 20.2, 13.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M-H]<sup>+</sup> : 262.1443, found 262.1421.



**191b**

***N*-t-Butoxycarbonyl aziridine 191b:** Following the general procedure, the reaction of crude aziridine (3.626 mmol), triethylamine (0.81 mL, 5.802 mmol), Boc<sub>2</sub>O (1.30 mL, 5.802 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL) gave *N*-t-butoxycarbonyl aziridine **191b** (939 mg, 3.075 mmol, 85% over 3 steps) as a yellow oil.

**191b** : IR (neat) : 2963, 2932, 2871, 1713, 1454, 1367, 1311, 1215, 1156 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.36-7.26 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.71 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.66-1.41 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.26 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 160.6, 138.0, 128.3, 127.6, 127.6, 80.8, 72.8, 68.6, 41.9, 41.2, 32.9, 28.0, 20.3, 13.7 ; MS (EI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> : 248.1287, found 248.1294.



**191c**

***N*-Benzyloxycarbonyl aziridine 191c:** Following the general procedure, the reaction of crude aziridine (3.626 mmol), triethylamine (0.81 mL, 5.802 mmol), CbzCl (0.83 mL, 5.802 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL) gave *N*-benzyloxycarbonyl aziridine **191c** (946 mg, 2.787 mmol, 77% over 3 steps) as a yellow oil.

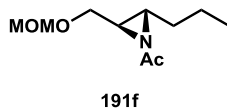
**191c** : IR (neat) : 3402, 2958, 1717, 1512, 1454, 1379, 1298, 1192 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.34-7.26 (m, 10H), 5.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.74 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.65-1.45 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 161.6, 137.9, 136.0, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 127.5, 72.8, 67.8, 67.5, 42.5, 40.7, 33.0, 20.2, 13.7 ; MS (ESI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 362.1727, found 362.1710.



**191e**

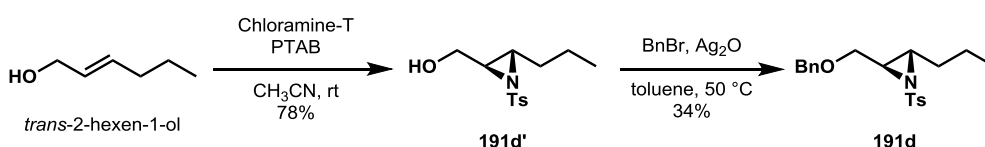
***N*-Benzyl aziridine 191e:** Following the general procedure, the reaction of crude aziridine (0.791 mmol), NaH (60%, 63.3 mg, 1.583 mmol), BnBr (0.17 mL, 1.424 mmol) and THF (1.6 mL) gave *N*-benzyl aziridine **191e** (121 mg, 0.484 mmol, 61% over 3 steps) as a yellow oil.

**191e** : IR (neat) : 2957, 1495, 1453, 1213, 1143, 1106, 1042 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture with rotamer) δ : 7.40-7.23 (m, 10H), 4.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (dd, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 3H), 3.56 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.18 (dt, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.54-1.39 (m, 6H), 1.30-1.27 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 140.1, 128.2, 128.1, 127.8, 126.8, 126.7, 96.3, 96.3, 70.0, 64.4, 56.0, 55.5, 55.4, 55.1, 44.6, 43.6, 41.9, 41.4, 35.0, 28.0, 21.7, 20.5, 13.9, 13.8 ; MS (EI) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup> : 248.1651, found 248.1659.



**N-Acetyl aziridine 191f:** Following the general procedure, the reaction of crude aziridine (1.480 mmol), triethylamine (0.33 mL, 2.368 mmol), Ac<sub>2</sub>O (0.22 mL, 2.368 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.4 mL) gave *N*-acetyl aziridine **191f** (174 mg, 0.863 mmol, 58% over 3 steps) as a yellow oil.

**191f** : IR (neat) : 3384, 2932, 1689, 1513, 1456, 1366, 1311, 1191, 1153, 1106, 1038 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.61 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 180.9, 96.5, 66.2, 55.4, 42.0, 40.2, 33.1, 24.1, 20.4, 13.7 ; MS (EI) calculated for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 170.1181, found 170.1178.



**N-Tosyl aziridine 191d:** To a solution of *trans*-2-hexen-1-ol (1.01 g, 10.1 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (50 mL) were added Chloramin T·3H<sub>2</sub>O (3.10 g, 11.1 mmol) and phenyl trimethylammonium tribromide (379 mg, 1.008 mmol) at rt. After 5 h, the reaction mixture was added water, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. Purification by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/10-1/8-1/4) gave **191d'** (2.12 g, 7.874 mmol, 78%).

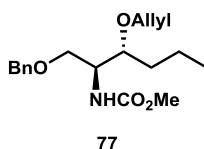
To a solution of **191d'** (817 mg, 3.033 mmol) in toluene (15 mL) were added Ag<sub>2</sub>O (1.40 g, 6.066 mmol) and BnBr (0.44 mL, 3.640 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h. The mixture was filtered through a pad of celite followed by washed with EtOAc, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/Hexane 1/15-1/10) gave **191d** (367 mg, 1.022 mmol, 34%) as a yellow oil.

**191d'** : IR (neat) : 3427, 2959, 1597, 1457, 1302, 1154, 1091 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 144.2, 137.2, 129.6, 127.3, 60.9, 51.7, 46.2, 32.2, 21.6, 20.4, 13.5 ; MS (EI) calculated for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S [M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> : 226.0538, found 226.0569.

**191d** : IR (neat) : 3406, 2960, 1597, 1454, 1321, 1159, 1093 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.96 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.75 (dq, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 143.9, 137.8, 137.6, 129.4, 128.3, 127.7, 127.5, 127.5, 73.1, 68.5, 47.5, 47.4, 31.3, 21.6, 20.8, 13.6 ; MS (EI) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup> : 359.1555, found 359.1541.

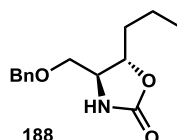
## General Procedure for Table 4-1 and 4-2

To a solution of 2,3-aziridino alcohol (**76**, **78**, **191a-f**, 100 mol%) in toluene or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) were added allyl alcohol (2.0 eq.) followed by Lewis acid (20 mol%) and the reaction was stirred for a period indicated at the temperature indicated. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc/Hexane gradient) gave corresponding product.



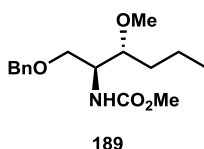
**2-(Methoxycarbonylamino)-1,3-diether 77:** Following the general procedure, the reaction of **76** (26.3 mg, 0.100 mmol), allyl alcohol (68.0  $\mu$ L, 1.000 mmol), Sc(OTf)<sub>3</sub> (9.80 mg, 0.0200 mmol) and toluene (0.5 mL) gave 2-(methoxycarbonylamino)-1,3-diether **77** (29.1 mg, 0.0905 mmol, 91%) as a colorless oil.

**77** : IR (neat) : 3333, 2957, 2870, 1724, 1513, 1455, 1243, 1074 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.36-7.26 (m, 5H), 5.87 (ddt,  $J$  = 17.6, 10.6, 5.6 Hz), 5.22 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 4.00 (dd,  $J$  = 12.8, 5.6 Hz, 2H), 3.90 (brs, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.53 (dd,  $J$  = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 0.91 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 156.8, 138.1, 135.0, 128.4, 127.7, 116.6, 78.7, 73.2, 71.5, 68.9, 53.1, 52.1, 33.1, 18.6, 14.2 ; MS (EI) calculated for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> : 290.1756, found 290.1748.



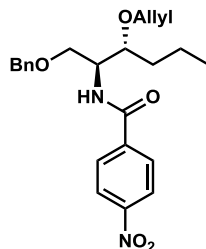
**Cyclic carbamate 188:** Following the general procedure, the reaction of **76** (48.9 mg, 0.160 mmol), Eu(OTf)<sub>3</sub> (9.60 mg, 0.0160 mmol) and toluene (0.8 mL) gave cyclic carbamate **188** (39.2 mg, 0.157 mmol, 98%) as a colorless oil.

**188** : IR (neat) : 3262, 2863, 1743, 1454, 1242, 1103 cm<sup>-1</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.39-7.26 (m, 5H), 5.66 (brs, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (dt,  $J$  = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 1.78-1.38 (m, 4H), 0.95 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 158.9, 137.3, 128.5, 128.0, 127.7, 79.2, 73.6, 71.8, 57.2, 36.9, 17.9, 13.7 ; MS (EI) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> : 249.1365, found 249.1329.



**2-(Methoxycarbonylamino)-1,3-diether 189:** Following the general procedure, the reaction of **76** (47.4 mg, 0.180 mmol), Sc(OTf)<sub>3</sub> (21.6 mg, 0.0360 mmol) and toluene (0.9 mL) gave 2-(methoxycarbonylamino)-1,3-diether **189** (37.0 mg, 0.125 mmol, 70%) as a colorless oil.

**189** : IR (neat) : 3330, 2957, 1725, 1513, 1454, 1240, 1083  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.37-7.26 (m, 5H), 4.99 (brs, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 3.89 (brs, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.51 (dd,  $J$  = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 4H), 0.92 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.8, 138.0, 128.3, 127.6, 127.6, 80.6, 73.1, 68.9, 58.2, 52.8, 52.1, 32.6, 18.6, 14.2 ; MS (EI) calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$   $[\text{M}]^+$  : 295.1784, found 295.1753.



**79**

**2-(*p*-nitrobenzoylamino)-1,3-diether 79**: Following the general procedure, the reaction of **78** (21.0 mg, 0.0681 mmol), allyl alcohol (9.30  $\mu\text{L}$ , 0.136 mmol),  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (6.70 mg, 0.0136 mmol) and toluene (0.3 mL) gave a mixture of 2-(*p*-nitrobenzoylamino)-1,3-diether **79** and **193g** (22.7 mg, 0.0620 mmol, 91%, **79**:**193g** = 4:1 determined by  $^1\text{H-NMR}$  spectrum).

**79** : IR (neat) : 3317, 2957, 1646, 1600, 1525, 1346, 1107, 1042  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.31-8.24 (m, 2.5 H), 8.14 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 0.5 H), 7.95 (dd,  $J$  = 8.8, 1.8 Hz, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.89 (ddt,  $J$  = 17.6, 10.6, 5.6 Hz), 5.29 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 5.17 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 4.41 (dd,  $J$  = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (dd,  $J$  = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 4.5 H), 1.68-1.41 (m, 5.5 H), 1.01 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 0.75H), 0.95 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 164.9, 140.2, 134.0, 129.3, 128.2, 128.1, 123.8, 123.8, 123.4, 117.4, 96.6, 95.3, 83.3, 80.5, 71.4, 68.8, 67.1, 67.0, 58.1, 51.7, 32.7, 18.6, 14.2 ; MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 389.1683, found 389.1669.

**193g** : MS (ESI) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 309.1445, found 309.1438.

- (1) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- (2) Hirata, K.; Kotoku, M.; Seki, N.; Maeba, T.; Maeda, K.; Hirashima, S.; Sakai, T.; Obika, S.; Hori, A.; Hase, Y.; Yamaguchi, T.; Katsuda, Y.; Hata, T.; Miyagawa, N.; Arita, K.; Nomura, Y.; Asahina, K.; Aratsu, Y.; Kamada, M.; Adachi, T.; Noguchi, M.; Doi, S.; Crowe, P.; Bradley, E.; Steensma, R.; Tao, H.; Fenn, M.; Babine, R.; Li, X.; Thacher, S.; Hashimoto, H.; Shiozaki, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 23.
- (3) Rodriguez, J.; Bonne, D. *Stereoselective Multiple Bond-Forming Transformations in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2015**.
- (4) Pettit, G. R.; Xu, J.-P.; Chapuis, J.-C.; Pettit, R. K.; Tackett, L. P.; Doubek, D. L.; Hooper, J. N. A.; Schmidy, J. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1149.
- (5) Pavan, M.; Bo, G. *Physiol. Comput. Oecol.* **1953**, *3*, 307.
- (6) Perry, N. B.; Bulnt, J. W.; Munro, M. H. G.; Pannel, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4850.
- (7) Cichewicz, R. H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1951.
- (8) Jiang, X.; Garcia-Fortanet, J.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11254.
- (9) (a) Huang, X.; Shao, N.; Palani, A.; Aslanian, R.; Buevich, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2597. (b) Smith, A. B., III; Jurica, J. A.; Walsh, S. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5625. (c) Crimmins, M. T.; Stevens, J. M.; Schaaf, G. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3990. (d) Byeon, S. R.; Park, H.; Kim, H.; Hong, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5816. (e) Wan, S.; Wu, F.; Rech, J. C.; Green, M. E.; Balachandran, R.; Horne, W. S.; Day, B. W.; Floreancig, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16668. (f) Feng, Y.; Jiang, X.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17083.
- (10) (a) Shangguan, N.; Kiren, S.; Williams, L. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1093. (b) Bielitz, M.; Pietruszka, J. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 8300.
- (11) Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Chinen, T.; Nagumo, Y.; Shibuya, M.; Usui, T.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1040.
- (12) Chinen, T.; Nagumo, Y.; Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Shibuya, M.; Kataoka, T.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y.; Usui, T. *Toxicol. Lett.* **2010**, *199*, 341.
- (13) Shao, N. Huang, X. Palani, A.; Aslanian, R.; Buevich, A.; Piwinski, J.; Huryk, R.; Seidel-Dugan, C. *Synthesis* **2009**, 2855.
- (14) (a) An, C.; Hoye, A. T.; Smith, A. B., III. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4350. (b) An, C.; Jurica, J. A.; Walsh, S. P.; Hoye, A. T.; Smith, A. B., III. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4278.
- (15) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- (16) (a) Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4389. (b) Egami, H.; Ogama, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5886. (c) Olivares-Romero, J. L.; Li, Z.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3411. (d) Wang, C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*,



- (17) (a) Hanson, R. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437. (b) Riera, A.; Moreno, M. *Molecules* **2010**, *15*, 1041.
- (18) Page, P. C. B.; Rayner, C. M.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1988**, 356.
- (19) (a) Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1789. (b) Sarabia, F.; Martín-Gálvez, F.; García-Ruiz, C.; Sánchez-Ruiz, A.; Vivar-García, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5239.
- (20) (a) Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557. (b) Chong, J. M.; Sharpless, K. B. **1985**, *50*, 1560. (c) Behrens, C. H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687. (d) Behrens, B. H.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5696.
- (21) (a) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Gardelli, C.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1221. (b) Brandes, A.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R.; *Synlett* **1994**, 745.
- (22) Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1995**, *10*, 1021.
- (23) Wang, C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6888.
- (24) (a) Kotsuki, H.; Teraguchi, M.; Shimomoto, N.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3727. (b) Kato, K.; Ono, M.; Akita, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10055. (c) Reddy, R. Jaquith, J. Neelagiri, V. R.; Saleh-Hanna, S.; Durst, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 695. (d) Liu, C.; Masuno, M. N.; Macmillan, J. B.; Molinski, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5951.
- (25) Maslak, V.; Matović, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8957.
- (26) Cherian, S. K.; Kumar, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 982.
- (27) Yoshimura, F.; Takahashi, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6991.
- (28) Benedetti, F.; Berti, F.; Norbedo, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1041.
- (29) Robertson, J.; Stevens, K. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1721.
- (30) Pearson, W. H.; Hines, J. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5785.
- (31) Tang, M.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5759.
- (32) Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 3236.
- (33) Springthorpe, B.; Bailey, A.; Barton, P.; Birkinshaw, T. N.; Bonnert, R. V.; Brown, R. C.; Chapman, D.; Dixon, J.; Guile, S. D.; Humphries, R. G.; Hunt, S. F.; Ince, F.; Ingall, A. H.; Kirk, I. P.; Leeson, P. D.; Leff, P.; Lewis, R. J.; Martin, B. P.; McGinnity, D. F.; Mortimore, M. P.; Paine, S. W.; Pairaudeau, G.; Patel, A.; Rigby, A. J.; Riley, R. J.; Teobald, B. J.; Tomlinson, W.; Webborn, P. J. H.; Willis, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6013.
- (34) (a) Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312. (b) Rowland, E. B.; Rowland, G. B.; Rivera-Otero, E.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12084.
- (35) (a) Nakajima, K.; Neya, M.; Yamada, S.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3049. (b) Saha, B.; Nandy, J. P.; Shukla, S.; Siddiqui, I.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7858. (c) Yan, Z.; Weaving, R.;

- Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7593. (d) Liu, H.; Pattabiraman, V. R.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4211. (e) Tamamura, H.; Tanaka, T.; Tsutsumi, H.; Nemoto, K.; Mizokami, S.; Ohashi, N.; Oishi, S.; Fujii, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9243. (f) Schäfer, A.; Henkensmeier, D.; Kröger, L.; Thiem, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 902. (g) Taylor, A. M.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3230. (h) Armstrong, A.; Ferguson, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1747. (i) Rawat, V.; Dey, S.; Sudalai, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3988. (j) McGhee, A.; Cochran, B. M.; Stenmark, T. A.; Michael, F. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6800.
- (36) Heine, H. W.; Fetter, M. E.; Nicholson, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2202.
- (37) Tomasini, C.; Vecchione, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2153.
- (38) Evans, D. A.; Calter, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6871.
- (39) Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2153.
- (40) Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739.
- (41) Doi, R.; Shibuya, M.; Murayama, T.; Yamamoto, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 401.
- (42) Dang, Y.; Schneider-Poetsch, T.; Eyler, D. E.; Jewett, J. C.; Bhat, S.; Rawal, V. H.; Green, R.; Liu, J. O. *RNA*. **2011**, *17*, 1578.
- (43) 渡辺 翼, 東北大学大学院薬学研究科 修士論文, **2010**.
- (44) Sugita, K.; Ohta, A.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1792.
- (45) (a) Crotti らは 3,4-エポキシアルコールに対するメタノリシス反応を検討していたが, その位置選択性は低かった. Crotti, P.; Renzi, G.; Roselli, G.; Di Bussolo, V.; Lucarelli, L.; Rosaria Romano, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7814. (b) ごく最近, 山本らにより 3,4-エポキシアルコール単位に対する位置選択的アミノリシス反応が報告された. Wang, C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4308.
- (46) Díaz, D. D.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2593.
- (47) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortoioli, S.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8248.
- (48) Canas, M.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6931.
- (49) Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2597.
- (50) Jones, K.; Wood, W. W. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 217.
- (51) Lee, S.; Jang, J.; Hwang, G.; Ryu, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 770.
- (52) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217.
- (53) Petersen, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539.
- (54) Du, J.; Huang, H.; Hung, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3461.
- (55) Tu, Y.; Wang, Z.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806.
- (56) (a) Hoang, C. T.; Nguyen, V. H.; Alezra, V.; Kouklovsky, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1162. (b) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4925. (c) Huang, W.; Ma, J.; Yuan, M.; Xu, L.; Wei, B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7829. (d) Harada, S.; Sakai, T.; Takasu, K.; Yamada, K.-i.;

Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7212.

(57) Hattori, K.; Izumihara, S. Japan Patent 4916868, 1974.

(58) Damjan, S.; Zdenko, C. European Patent 2666771A1, 2013.

(59) Monache, G.; Giovanni, M. C. D.; Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 231.

(60) Crotti, P.; Renzi, G.; Roselli, G.; Di Bussolo, V.; Giuli, S.; Tsitsigia, S.; Romano, M. R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5501.

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 岩渕 好治 先生に謹んで感謝致します。研究面のみならず、日常生活の面においても数多くの御配慮を賜りました。重ねて御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり様々なお力添えを頂きました東北大学大学院薬学研究科准教授 叶 直樹 先生、同研究科助教 笹野 裕介 先生、並びに同研究科合成制御化学分野の皆様方に深く感謝致します。

本研究の開始当初から現在に至るまで、細部にわたり御指導、御助言を賜りました澁谷 正俊 先生（現 名古屋大学大学院創薬科学研究科講師）、並びに渡辺 翼 修士に深く感謝致します。

本論文の審査にあたり有益な御助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 山口 雅彦 先生、並びに同研究科教授 徳山 英利 先生に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり重要な実験結果、および議論の機会を提供して下さいました星野 吉彦 学士に感謝致します。

合成化合物の生物活性評価試験を行って頂き、また生物活性発現機構に関する重要な知見を与えて下さいました筑波大学大学院生物環境科学研究科准教授 臼井 健郎 先生、並びに臼井研究室の皆様方に深く御礼申し上げます。

核磁気共鳴スペクトル測定および質量スペクトル測定の労をとられました東北大学大学院薬学研究科中央分析室の諸氏に深く御礼申し上げます。

博士課程後期在学中に海外留学の機会を与えて下さいましたキャンパスアジアプログラム、並びに留学期間中に御指導、御助言を賜りましたソウル国立大学校自然科学大学化学部准教授 David Yu-Cai Chen 先生に深く感謝致します。

最後に、著者の9年間に渡る学生生活を温かく見守り、支えて下さった母 博子、祖母 雪子に心から感謝致します。